



HAL
open science

Momordica charantia et le diabète de type 2

Sylvain Burroni

► **To cite this version:**

Sylvain Burroni. Momordica charantia et le diabète de type 2. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02493707

HAL Id: dumas-02493707

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02493707>

Submitted on 28 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 10 SEPTEMBRE 2019

PAR

Mr BURRONI Sylvain

Né le 10 Décembre 1988 à Marignane

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

MOMORDICA CHARANTIA ET LE DIABÈTE DE TYPE 2

JURY :

Président : Mme JOURDHEUIL-RAMANI Dominique, Maître de Conférences

Membres : Mme MAHIOU-LEDDÉ Valérie, Maître de Conférences
Mme TELLIER Edwige, Maître de Conférences
Mme AMAUCHE Sonia, Docteur en Pharmacie



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
--

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
--

Responsable : Professeur Patrice VANELLE
--

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES	
-------------------------------	--

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)	
--	--

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.	
---------------	--

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER	
-------------	--

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Madame le Dr MAHIOU-LEDDÉ Valérie qui a dirigé mon travail de thèse. Merci pour votre rigueur scientifique, votre aide, vos précieux conseils, votre patience et surtout votre confiance à mon égard. Vous avez été la première personne vers qui je me suis tourné pour effectuer ce travail et vous avez aussitôt accepté de m'accompagner. Je vous en suis très reconnaissant.

Je remercie Madame le Professeur TELLIER Edwige d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour votre aide, vos connaissances, votre écoute, votre patience et vos précieux conseils. Ce fut une très belle rencontre. J'aurais fortement apprécié vous avoir comme professeur pendant mon cursus universitaire. Je suis très reconnaissant et honoré de votre présence dans mon jury.

Je remercie également Madame le Professeur JOURDHEUIL-RAHMANI Dominique d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'en avoir pris la présidence, d'autant plus que vous êtes extrêmement sollicitée. Je suis très reconnaissant et honoré de votre présence dans mon jury.

Je remercie Madame le Dr AMAOUCHE Sonia d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ou plutôt de s'être naturellement imposée! Qui mieux que toi pour en faire partie n'est-ce pas! Mise à part cette très belle présentation, comment te dire, Tu es LA plus belle rencontre de toute ma scolarité, ma meilleure amie, mon pilier! Te souviens-tu de cette soirée improbable où nous nous sommes rencontrés pour la première fois? Moi je dis que c'est le destin, il fallait que nous nous rencontrions! Notre amitié est belle, solaire, forte, remplie d'amour et de joie, sans jugement, tout à ton image! Quand je vois ton parcours de vie, je ne peux que m'en inspirer, quelle réussite! Ce qui me prouve que tout est possible si on s'en donne les moyens et je compte bien un jour faire aussi bien que toi. De magnifiques années nous attendent pour que nous puissions vivre encore de beaux moments ensemble « Chou&Bichette ».

A Madame Ghislaine GERBER, comment te témoigner mon immense reconnaissance pour ta confiance sans faille à mon égard, ta dévotion, ta patience, ta bienveillance... la liste est tellement longue ... Tu m'as inculqué la science du travail, la passion de la phytonutrition et de la naturalité, la rigueur, le langage, la confiance en soi. Cette aventure que je débute et qui me comble de bonheur à chaque instant n'aurait jamais vu le jour sans toi,

ça c'est une évidence. Patronne, amie, confidente, deuxième mère, nous avons un lien qui nous unit extrêmement fort. Tu es mon modèle. Encore une fois, je te suis reconnaissant à vie pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Je continuerais tant que je peux à suivre ta voie et à transmettre tout ce que tu m'as appris! MERCI.

A mes parents, Josy et Robert. C'est avec beaucoup d'émotions que j'écris ces mots. Si j'en suis aujourd'hui à passer cette thèse, à clore un magnifique chapitre de ma vie et à pouvoir vivre de ma passion, c'est bien à vous que je le dois. Comment vous dire à quel point je vous suis reconnaissant, je crois que toute une vie ne serait pas assez pour vous le témoigner... Vous représentez tout pour moi, je me bats pour vous, pour que vous soyez toujours fier de moi dans n'importe quelle circonstance. Vous êtes un modèle de solidité, de force, de persévérance, de bienveillance...un soutien sans faille! L'amour inconditionnel que vous vous portez depuis près de 42 ans est une vraie source d'inspiration. Au final, je me sens privilégié d'être votre fils et d'avoir des parents comme vous. Je sais que la vie est un long chemin semé d'embûches mais vous avez appris qu'il existe toujours une solution, qu'il faut savoir être patient, réfléchir et avancer positivement. Je vous aime. MERCI.

A mon compagnon, Kévin, toi l'amour de ma vie. Je commencerais par une citation qui nous correspond bien « Le plus petit des changements peut changer le cours de l'histoire ». Voilà plus d'un an que nous nous sommes rencontrés et nous vivons aujourd'hui un amour parfait. Nous partageons les mêmes envies, les mêmes aspirations. L'avenir est là devant nous et nous tend les bras. Tu es généreux, patient, à l'écoute, positif, sans jugements et tellement d'autres qualités qui font que je t'aime éperdument. Une magnifique vie à deux nous attend. Finalement, tu représentes TOUT pour moi. MERCI.

A ma famille : soeurs, neveux, nièces, cousins, cousines, oncles, tantes, la liste est longue... je vais faire un message groupé, car sinon cela sera trop long de faire des remerciements individuels! Merci pour votre confiance, votre écoute, votre dévouement, votre amour tout simplement. Vous avez été présents dans des moments de joies mais aussi dans des moments plus difficiles et vous avez su m'écouter, me conseiller, m'encourager ou au contraire me freiner. Je me suis ouvert à vous avec le temps et aujourd'hui nous vivons de magnifiques moments ensemble. J'espère que vous êtes fiers de la personne que je suis devenu.

Je tiens à remercier Monsieur le Dr HENRY Thierry. Et oui, il fallait bien que tu aies ton moment de gloire! Tu as été mon premier employeur, celui qui a accepté de me donner ma chance à mes débuts. Tu as été patient, respectueux et tu m'as beaucoup appris malgré mon manque d'expérience. Tu as toujours mis en avant l'aspect humain, tout a ton image : une belle personne, humaine et respectueuse. Aujourd'hui, nous sommes devenus amis et j'en suis très fier. Je te suis extrêmement reconnaissant pour tout.

Comment ne pas remercier une personne qui m'est chère, toi IMAN (sans le « e » évidemment). Notre relation a toujours été particulière... c'est le moins que l'on puisse dire! Nous nous sommes rencontrés de façon fortuite, lors de mon premier remplacement chez Thierry. Finalement, ce fut l'une des plus belles rencontres de ma vie! Je te suis si reconnaissant pour tout ce que tu m'as appris, tout ce que tu m'as apporté, pour ta bienveillance, ta générosité et ton amitié inconditionnelle. Il n'y a pas assez de superlatifs pour te témoigner tout mon ressentit! Tu es une femme merveilleuse. Je te souhaite d'être heureuse, épanouie et d'avoir la plus belle des vies car tu le mérites tellement.

A l'équipe de la pharmacie du Père Blaize : Fleurette, Audrey, Martine, Marielle, Lucie, Laurent, Agnès, Camille, Béa, Caro et le reste de l'équipe. Je garderais mes petits surnoms confidentiels n'ayez crainte! Vous avez été bien plus qu'une équipe de collègues de travail pendant ces 3 années communes, vous avez été une famille, nous avons vécu de si beaux moments, des souvenirs gravés en moi à vie. Je me sens chanceux et honoré d'avoir pu vous côtoyer et d'avoir pu apprendre et évoluer professionnellement et humainement à vos cotés. Vous m'avez transmis votre savoir faire, vos connaissances, partagés vos expériences mais surtout votre amitié et votre bienveillance. Aujourd'hui, la vie suit son cours et vous êtes toujours présents. Je vous remercie de tout mon coeur.

Je remercie d'ailleurs particulièrement Madame le Dr BONNABEL-BLAIZE Martine. Vous m'avez donné ma chance lors de mon stage de sixième année. Une personne prise parmi des centaines d'étudiants et vous m'avez choisi! Quelle chance! Une aubaine! J'allais enfin pouvoir travailler dans une authentique pharmacie herboriste, existante depuis près de deux siècles (!) et apprendre un univers qui m'était presque inconnu! J'ai eu la chance de vous côtoyer avant votre départ en retraite, vous m'avez transmis une partie de votre savoir ancestral, j'aurais pu en apprendre tellement plus si j'avais pu vous côtoyer davantage! Nos débuts n'étaient pas idyllique c'est le moins que l'on puisse dire mais au fur et à mesure du temps qui passait nous avons appris à nous connaître et notre relation est devenue bien plus agréable. Aujourd'hui, je peux vous dire avec franchise

quel grand respect je vous porte, à la personne que vous êtes et votre magnifique carrière. J'espère qu'un jour je pourrais en dire autant. Je vais m'en donner les moyens pour y arriver soyez en-certaine. Soyez témoin de ma plus grande reconnaissance.

A mes amis : Camille, Marjo, Jimmy, Jéjé, Ludo, Franck, Zahiya, Valou, Samir, Cécile, Estelle, Yann, Momo... je m'excuse de ne pas pouvoir tous vous citer...

Je vous remercie pour tous ces moments vécus ensemble et votre amitié inconditionnelle. Pour ces moments de fous rires, de joie, d'écoute, de partage...bon ou mauvais moments vous êtes toujours présents aujourd'hui et c'est bien ça le plus important. Je vous souhaite toute la réussite que vous méritez et que nous puissions partager de beaux moments ensemble à l'avenir.

Table des matières

Remerciements.....	8
Table des matières	12
Liste des abréviations	15
Liste des figures	17
Liste des tableaux.....	19
Introduction	20
I - Momordica charantia	22
I.1 - Historique	22
I.2 - Description Botanique	23
I.2.1 - Description de la plante [13]	23
I.2.2 - Habitat	26
I.2.3 - Culture	26
I.3 - Composition phytochimique	28
I.3.1 - Profil Nutritionnel	28
I.3.2 - Métabolites secondaires [24].....	30
I.3.2.1 - Les composés phénoliques	30
I.3.2.2 - Les Triterpènes	32
I.3.2.2.1 - Les Triterpènes de type cucurbitane.....	32
I.3.2.2.2 - Les Triterpènes de type oléanane.....	38
I.3.2.2.3 - Les Phytostérols	39
I.3.2.3 - Les alcaloïdes.....	39
I.3.2.4 - L'huile essentielle.....	40
I.3.2.5 - Les Protéines.....	40
I.3.2.6 - Les lipides.....	41
I.3.2.7 - Divers.....	42
I.4 - Activités pharmacologiques.....	42
I.4.1 - Activité anti-inflammatoire.....	43
I.4.2 - Activité immunomodulatrice.....	43
I.4.3 - Activité anti-microbienne.....	44

I.4.4 - Activité anti-virale.....	44
I.4.5 - Activité anti-ulcérogène	45
I.4.6 - Activité anti-plasmodiale	46
I.4.7 - Activité sur les larves de moustiques.....	47
I.4.8 - Activité anti-helminthique	47
I.4.9 - Activité anti-cancéreuse.....	47
I.4.10 - Activité cicatrisante externe	49
I.5 - Usage culinaire [15].....	50
II - Le Diabète de type 2	51
II.1 - Définition.....	51
II.2 - Epidémiologie du diabète	52
II.2.1 - Epidémiologie du diabète mondial [109].....	52
II.2.2 - Epidémiologie du diabète en France [2].....	54
II.3 - Signes et facteurs de risques [110-114]	54
II.4 - Diagnostic.....	55
II.4.1 - Mesure de la glycémie [106, 108, 115-116].....	55
II.4.2 - Mesure de l'Hémoglobine glyquée (HbA1c).....	56
II.5 - Complications du DT2	57
II.5.1 - Complications aiguës	57
II.5.2 - Complications chroniques	57
II.5.2.1 - Les complications micro-vasculaires	57
II.5.2.2 - Complications macro-vasculaires	63
II.6 - Physiopathologie du diabète	65
II.6.1 - L'insuline et ses effets biologiques	65
II.6.2 - Signalisation de l'insuline et effets métaboliques	65
II.6.2.1 - En condition normale.....	66
II.6.2.2 - En condition pathologique	69
II.6.2.2.1 - L'insulino-résistance	71
II.6.2.2.1.A - Impact des nutriments	71
II.6.2.2.1.B - Les ROS (Reactive Oxygen Species)	72
II.6.2.2.1.C - Les principaux médiateurs de l'inflammation	72
II.6.2.2.1.D - Impact des cellules du système immunitaire	74

II.6.2.2.1.E - Les adipokines : l'adiponectine, la leptine et la résistine	77
II.6.2.2.1.F - Métabolisme lipidique	79
II.6.2.2.2 - Défaillance de l'insulinosécrétion	80
II.7 - Prise en charge thérapeutique	82
II.7.1 - Objectifs et mise en pratique des mesures hygiéno-diététiques	82
II.7.1.1 - Contrôler la nature et la quantité des hydrates de carbone.....	83
II.7.1.2 - Apporter des aliments riches en fibres	86
II.7.1.3 - Contrôler la quantité et la nature des lipides	88
II.7.2 - Les traitements médicamenteux.....	89
II.7.3 - La chirurgie bariatrique.....	92
III - M. charantia dans le diabète de type 2	92
III .1 - Etudes in vitro et in vivo.....	92
III.1.1 - Protection des îlots pancréatiques et action sécrétagogue sur l'insuline	92
III.1.2 - Activité anti-oxydante.....	94
III.1.3 - Régulation de l'absorption du glucose.....	96
III.1.4 - Amélioration de la signalisation de l'insuline	97
III.1.4.1 - La Signalisation de la voie IR/IRS/PI3K/Akt	98
III.1.4.2 - Activation de la voie de l'AMPK	99
III.1.4.3 - Activation de la voie des PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)	103
III.1.5 - Régulation du profil lipidique	107
III.1.6 - Régulation de la néoglucogénèse	110
III.1.7 - Modulation de l'inflammation et du phénotypage du système immunitaire	111
III.1.8 - Impact sur les complications micro- et macro-vasculaires.....	117
III.1.9 - Impact sur la neuro-inflammation.....	119
III.2 - Etudes chez l'homme	119
Conclusion	126
Bibliographie	129

Liste des abréviations

- ACC : Acetyl-CoA Carboxylase
- ACO : Acyl-CoA Oxydase
- AGL : Acide Gras Libre
- AGMI : Acide Gras Mono-Insaturé
- AGPI : Acide Gras Poly-Insaturé
- AGS : Acide Gras Saturé
- ALAT : ALanine AminoTransfêrase
- AMP: Adénosine MonoPhosphate
- AMPK : Protéine Kinase dépendante de l'AMP
- ASAT : ASpartate AminoTransfêrase
- AS160 : Akt Substrate of 160 kDa
- ADP : Adenosine DiPhosphate
- ATP : Adénosine TriPhosphate
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- CaMKK β : Calmodulin-dependent protein Kinase Kinase β
- CT : Cholesterol Total
- COX2 : Cyclo-Oxygénase 2
- CPT1: Carnitine PalmitoylTransferase 1
- DAG: DiAcylGlycérol
- DHA : DocosaHexaenoic Acid
- DT2 : Diabète de type II
- EPA : EicosaPentaenoic Acid
- ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase
- FAS : Fatty Acid Synthase
- FoxO1: Forkhead box O1
- GIP : Gastric Inhibitory Polypeptide
- GLP : Glucagon-Like Peptide
- GLUT : GLUcose Transporteur
- G6Pase: Glucose-6-Phosphatase
- GPx : Glutathion Peroxydase
- GSH : Glutathion réduit
- GST : Glutathion-S-Transferase
- HDL : High Density Lipoprotein
- HGPO : Hyperglycémie Provoquée Par voie Orale
- HFD : High Fat Diet = Regime riche en graisses
- iNOS : inductible Nictric Oxide Synthase

- IR : Insulin Receptor
- IRS : Insulin Receptor Substrate
- LDL : Low Density Lipoprotein
- LHS : Lipase HormonoSensible
- LPL : LipoProteine Lipase
- LPS : LipoPolySaccharides
- JNK: c-Jun-N-terminal Kinase
- LKB1 : Liver Kinase B1
- MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase
- MCD : Malonyl-CoA Decarboxylase
- MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1
- MDA : MalonDiAldéhyde
- MIP-2 : Macrophage Inflammatory Protein 2
- mTORC1/2: Mamalian Target Of Rapamycin Complex 1 & 2
- NF- κ B : Nuclear Factor-kappa B
- NRF2 = NEF2L2 : Nuclear Factor (Erythroid-2-related) Like 2
- NO : Oxyde Nitrique = Monoxyde d'Azote
- NOS : Oxyde Nitrique Synthase
- PEPCK : PhosphoEnolPyruvate CarboxyKinase
- PI3K : Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase
- PKB/Akt : Protéine Kinase B / Akt
- PKC : Protéine Kinase C
- PP2A : Protéine Phosphatase 2A
- PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
- PTP1B : Protéine Tyrosine Phosphatase 1B
- PTEN : Phosphatase and TENsin homolog
- RE : Réticulum Endoplasmique
- RIP : Ribosome Inactivating Protein
- ROS : Reactive Oxygen Species
- S6K : ribosomal protein S6 Kinase
- SOCS3 : Suppressor Of Cytokine Signaling 3
- SOD : SuperOxyde Dismutase
- SREBP1c : Sterol Regulatory Element-Binding Proteins 1c
- STZ : Streptozotocine
- TG : Triglycéride
- TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha
- VLDL : Very Low Density Lipoprotein

Liste des figures

Figure n° 1 : Feuille de <i>M. charantia</i> [14-15].	24
Figure n° 2 : Fleur mâle (a) et fleur femelle (b) de <i>M. charantia</i> [15].	25
Figure n° 3 : Fruit immature de <i>M. charantia</i> (à gauche) et mature (à droite) [16].	25
Figure n° 4 : Fruit et graines matures de <i>M. charantia</i> [14-15].	26
Figure n° 5 : Composés phénoliques isolés de <i>M. charantia</i> [22].	31
Figure n° 6 : Structure chimique d'une cucurbitacine et d'un cycle lanostane [28].	32
Figure n° 7 : Structure des différentes karavilagénines isolées de <i>M. charantia</i> [24, 39].	33
Figure n° 8 : Structure des différentes kuguacines isolées de <i>M. charantia</i> [24].	33
Figure n° 9 : Structure des momordicines I, II et III isolées de <i>M. charantia</i> [28, 39].	34
Figure n° 10 : Structure de différents triterpénoïdes de type cucurbitane isolés de <i>M. charantia</i> [22, 24, 259].	34
Figure n° 11 : Structure des différents charantosides isolés de <i>M. charantia</i> [24, 40].	35
Figure n° 12 : Structure des différents kuguaosides isolés de <i>M. charantia</i> [41].	35
Figure n° 13 : Structures des différents goyaglycosides isolés de <i>M. charantia</i> [31].	36
Figure n° 14 : Structure des différents momordicosides isolés de <i>M. charantia</i> [24, 41-43].	37
Figure n° 15 : Structure des différents karavilosides isolés de <i>M. charantia</i> [24, 38-39, 45-47].	37
Figure n° 16 : Structure des différents kuguaglycosides isolés de <i>M. charantia</i> [39, 44].	38
Figure n° 17 : Structure des Goyasaponines I, II et III isolées de <i>M. charantia</i> [29, 31].	39
Figure n° 18 : Structure du glucoside de β -sitostérol (à gauche) et du glucoside de stig-mastérol (à droite) [42].	39
Figure n° 19 : Structure chimique de la vicine [28].	40
Figure n° 20 : Structure chimique des composés identifiés dans l'huile essentielle de <i>M. charantia</i> [22].	40
Figure n° 21 : Structure chimique des acides gras isolés de <i>M. charantia</i> [22].	41
Figure n° 22 : Structure chimique d'acides gras isolés de <i>M. charantia</i> et dérivés de l'acide linoléique [62].	42
Figure n° 23 : Structure chimique de la lutéine, du phytol et de la momordicatine isolés de <i>M. charantia</i> [22, 63].	42
Figure n° 24 : Prévalence des personnes atteintes de diabète en 2017 [109].	53

Figure n° 25 : Prévision de la prévalence des personnes atteintes de diabète par âge et par sexe en 2045 [109].	53
Figure n° 26 : Complications chroniques du DT2 [109].	57
Figure n° 27 : Comparaison d'une rétine normale et des anomalies d'une RD [121].	61
Figure n° 28 : Rappel des voies de signalisation de l'insuline [131].	66
Figure n° 29 : Rappel des voies de rétrocontrôles négatifs sur la signalisation de l'insuline [131].	68
Figure n° 30 : Effets des acides gras saturés SFA (Saturated Fatty Acids) sur l'inflammation et la résistance à l'insuline [151].	72
Figure n° 31 : Impact du NF- κ B au niveau cellulaire [147].	73
Figure n° 32 : Résumé des mécanismes centraux de l'inflammation de bas grade dans la genèse de l'insulinorésistance [156].	77
Figure n° 33 : Résumé de l'impact de l'inflammation sur le métabolisme des lipides [150].	80
Figure n° 34 : Courbe de Starling de la sécrétion d'insuline. Réponse insulinaire moyenne à une hyperglycémie orale OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) [192].	81
Figure n° 35 : Algorithme thérapeutique du Diabète de type 2 DT2 d'après la HAS [198].	82
Figure n° 36 : Action de l'AMPK (A), activité diminuée de l'AMPK et lien avec les pathologies associées au syndrome métabolique (B) [257].	100
Figure n° 37 : Illustration de l'activation potentielle de l'AMPK par <i>M. charantia</i> [260].	102
Figure n° 38 : Mécanisme d'action impliquant l'AMPK dans l'absorption du glucose via Akt/GLUT4 [263].	103
Figure n° 39 : Modèle schématisé pour l'activation de la signalisation du PPAR α , AMPK et de SIRT1 par l' α -ESA (\oplus : activer; P: phosphorylé; Ace: acétylé; protéines en gris: activées; protéines en noir: inactivées) [266].	104
Figure n° 40 : Effets et cibles moléculaires probables de <i>M. charantia</i> responsables de l'action sur l'obésité et le diabète [24].	106
Figure n° 41 : Mécanismes hypothétiques de <i>M. charantia</i> sur le métabolisme des graisses dans le tissu hépatique via les voies de médiation de l'AMPK-PPAR γ [24].	106

Liste des tableaux

Tableau n° 1 : Noms vernaculaires de <i>M. charantia</i> L. [8-9].....	22
Tableau n° 2 : Système d'information taxonomique intégré (SITI) de <i>M. charantia</i> L. [11]..	23
Tableau n° 3 : Composition nutritionnelle approximative de <i>M. charantia</i> d'après un rapport USDA (U.S. Department of Agriculture) d'avril 2018 [18].....	30
Tableau n° 4 : Top 10 des pays/territoires en nombre de personnes atteintes de diabète (20-79 ans) en 2017 et prévisions en 2045.	53
Tableau n° 5 : Résumé des critères diagnostiques du DT2 [108].	56
Tableau n° 6 : Facteurs de développement de la neuropathie et du pied diabétique [106]. ...	60
Tableau n° 7 : Traitements en fonction du type de rétinopathie diabétique [106].....	61
Tableau n° 8 : Facteurs de risque cardiovasculaire dans le diabète DT2 [127].....	64
Tableau n° 9 : IG moyen de 62 aliments courants issus de multiples études menées par différents laboratoires d'après une recherche documentaire dans MEDLINE de janvier 1981 à décembre 2007 [205].	85
Tableau n° 10 : Principales source de fibres alimentaires [207].....	88
Tableau n° 11 : Exemple de sources de lipides alimentaires cachés et visibles [209].....	89
Tableau n° 12 : Principaux médicaments anti-diabétiques injectables [212].	91
Tableau n° 13 : Principaux médicaments anti-diabétiques oraux [212].	91

Introduction

Le diabète constitue un problème de santé publique majeur, il est l'une des principales urgences mondiales du XXIème siècle en matière de santé. Il figure parmi les dix premières causes de décès au monde [1] et on assiste au cours des dernières décennies à une augmentation constante du nombre de cas de diabète et de la prévalence de la maladie. Le vieillissement de la population, l'augmentation de l'obésité, l'urbanisation des sociétés actuelles et le manque d'activité physique sont des éléments favorisant son développement. En France, le nombre de patients diabétiques dépasse les 3 millions [2].

Le diabète peut engendrer de graves complications avec un taux de mortalité élevé ainsi qu'une prise en charge longue et coûteuse pour la société. A court terme, il peut être responsable de complications métaboliques et à long terme de complications micro- et macro-vasculaires affectant préférentiellement les yeux, les reins, le coeur et les nerfs. Il peut retentir sur la qualité de vie des personnes atteintes. Toutefois, il a été démontré qu'un dépistage précoce ainsi qu'un bon contrôle de la maladie par une adaptation du mode de vie (alimentation, activité physique), une bonne prise en charge médicale et éventuellement pharmacologique peuvent permettre d'éviter ou de réduire considérablement les risques de complications.

De nos jours, environ 80% de la population mondiale utilise encore des médicaments à base de plantes pour traiter des problèmes de santé primaires. Au cours des deux dernières décennies, parallèlement au regain d'intérêt pour les médicaments d'origine végétale en tant que nouvelles sources de composés bioactifs, de nombreuses recherches scientifiques ont été consacrées aux propriétés des médicaments traditionnels à base de plantes.

Momordica charantia L., connu sous le nom de melon amer, est une plante utilisée en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud. Elle est cultivée à la fois pour l'alimentation humaine et pour son utilisation traditionnelle dans le traitement de diverses maladies. Connue pour son action hypoglycémiante, elle semble également diminuer les taux de lipides sanguins et est présentée comme un outil possible dans la lutte contre les maladies métaboliques.

L'objectif de cette thèse est de présenter *M. charantia*, aspects botaniques, chimiques et pharmacologiques puis de synthétiser les études portant sur le diabète de type 2 afin de

mieux comprendre les mécanismes par lesquels cette plante induit une régulation de la glycémie, mais agit aussi sur les complications associées à la maladie.

I - *Momordica charantia*

I.1 - Historique

M. charantia L. est originaire des régions tropicales, notamment d'Afrique de l'Est, d'Amérique du Sud, des Caraïbes, d'Inde et d'Asie du Sud-Est. Son origine exacte n'est pas clairement connue aujourd'hui. Les régions de l'Inde orientale et de la Chine septentrionale pourraient être le centre de domestication où on y cultiverait *M. charantia* depuis plus de 500 ans. Des analyses biogéographiques suggèrent que *M. charantia* est originaire d'Afrique tropicale et que les espèces asiatiques sont le résultat d'un événement de dispersion sur une longue distance il y a environ 19 millions d'années [3]. D'autres études indiquent que le noyau de la domestication de *M. charantia* devrait appartenir à l'Asie de l'Est, probablement à l'Inde ou au sud de la Chine [4-5]. Les membres de la culture indo-aryenne ont mentionné des formes de *M. charantia* cultivées et sauvages dans des livres ayurvédiques de 200 à 2000 ans avant notre ère, suggérant une culture précoce de *M. charantia* en Inde [6]. Il y a plusieurs siècles, des plantes du genre *Momordica* étaient également cultivées en Italie, comme le montre un portrait d'un peintre anonyme du XVe siècle représentant la Vierge Marie avec l'enfant et des saints sous une pergola de fruits à différents stades de maturation [7]. *M. charantia* possède de nombreux noms vernaculaires en fonction des pays (Tableau n° 1).

Origine	Nom	Origine	Nom
Anglais	Melon amer, Courge amère, Poire baumier, Concombre africain	Japonais	Niga uri, Tsuru reishi
Allemand	Balsambirne	Khmer	Mreah
Bangladesh	Ucche, Korolla	Malayalam	Kaypa
Birman	Kyethinkhathee	Mahorais	Margouézi
Chinois	Lai pu tao, Ku gua	Népalais	Karelaa
Danois	Balsamagurk	Sénégalais	Mbeurbeuf
Espagnol	Momordica Amarga	Singhalais	Karavila, Pavakai
Français	Margose, Momordique amère	Suédois	Bittergurka
Haïti	Assowossi	Telugu	Kakara
Hindi	Karela, Tita Karela	Togolais	Anyanran
Indonésien	Paria, Pare	Thaïlandais	Mara
Italien	Pomo Marvel	Vietnamien	Khoqua

Tableau n° 1 : Noms vernaculaires de *M. charantia* L. [8-9].

I.2 - Description Botanique

M. charantia est un arbuste grimpant faisant partie de la famille des Cucurbitacées. Il s'agit d'une plante annuelle et monoïque, pouvant atteindre environ 5 mètres. Le genre “*Momordica*” provient du latin “*Mordeo*” qui signifie mordre en rapport avec les bords déchiquetés de la feuille mais aussi des graines qui donnent l'impression également d'avoir été grignotées. Le nom d'espèce “*charantia*” vient du grec signifiant belle fleur [10]. La Taxonomie de *M. charantia* est la suivante (Tableau n° 2) :

Royaume	Plantae
Classe	Magnoliopsida
Superordre	Rosanae
Ordre	Cucurbitales
Famille	Cucurbitacées
Genre	Momordica
Espèce	Charantia

Tableau n° 2 : Système d'information taxonomique intégré (SITI) de *M. charantia* L. [11].

M. charantia possède plusieurs synonymes : *Cucumis argyi* H. Lév, *Momordica charantia* fo. *abbreviata* (Ser.) W.J. de Wilde, *Momordica charantia* var. *abbreviata* Ser., *Momordica charantia* var. *longirostrata* Cogn., *Momordica chinensis* Spreng., *Momordica elegans* Salisb., *Momordica indica* L., *Momordica muricata* Willd., *Momordica operculata* Vell., *Momordica sinensis* Spreng., *Sicyos fauriei* H. Lév. [12].

I.2.1 - Description de la plante [13]

La tige est ronde, de 12 à 15 cm de long avec des entre-nœuds de 5 à 6 cm et des vrilles délicates.

Les feuilles sont palmées, de forme réniforme à orbiculaire ou suborbiculaire, mesurant de 2,5-8 × 4-10 cm, cordées à la base, aiguës ou acuminées au sommet et possèdent 5 à 9 lobes ovales ou obovés. Les marges sont sinueuses à ondulées et les pétioles mesurent 1,5 à 5 cm de long (Figure n° 1).



Figure n° 1 : Feuille de *M. charantia* [14-15].

Les fleurs sont d'une belle couleur jaune et sont placées à l'aisselle des feuilles. Les fleurs mâles sont minces avec la bractée au milieu ou vers la base. Elles sont constituées d'un pédoncule de 2 à 5 cm de long, d'une bractée verte réniforme de 5 à 11 mm de diamètre et d'un pédicelle de 2 à 6 cm de long. Les sépales sont ovales-elliptiques, vert pâle. Les pétales sont obovales, mucronés à l'apex. Elles possèdent une à trois étamines. Les fleurs femelles sont constituées d'un pédoncule de 1 à 6 cm de long, d'une bractée de 1-9 mm de diamètre, d'un pédicelle de 1 à 8 cm de long. Les sépales sont étroits, oblongs et lancéolés. Les pétales sont inférieurs ou égaux à ceux des fleurs mâles. Elles possèdent un ovaire inférieur et un stigmate à 3 lobes (Figure n° 2).



Figure n° 2 : Fleur mâle (a) et fleur femelle (b) de *M. charantia* [15].

Les fruits sont discoïdes, ovoïdes, ellipsoïdes à oblongs et ressemblent à une petite pastèque. Ils sont souvent rétrécis aux extrémités, parfois finement rostrés avec une tige de 2 à 8 cm de long. Quand ils sont jeunes, ils sont vert émeraude tandis qu'à maturité ils deviennent jaune orangé. Les fruits des plantes sauvages mesurent environ 11 x 4 cm, tandis que ceux des plantes cultivées mesurent jusqu'à 45 x 9 cm (Figure n° 3).



Figure n° 3 : Fruit immature de *M. charantia* (à gauche) et mature (à droite) [16].

À maturité, le fruit s'ouvre en trois parties recourbées vers l'arrière, libérant ainsi de nombreuses graines carrées à rectangulaires de couleur blanc-gris lorsque le fruit est immature ou rouge à maturité (Figure n° 4).



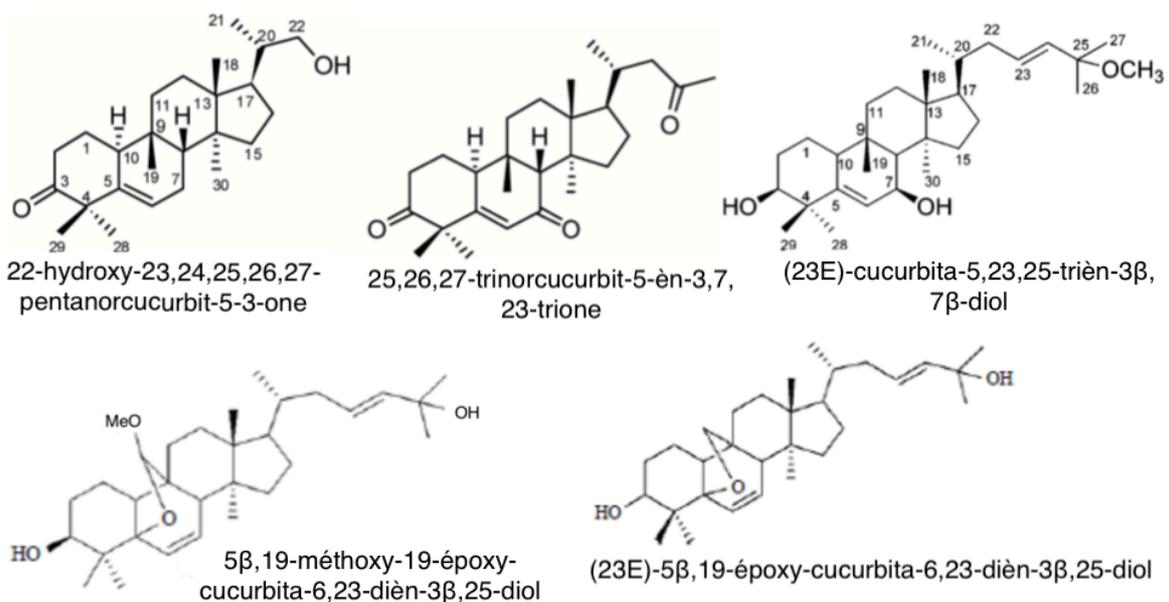
Figure n° 4 : Fruit et graines matures de *M. charantia* [14-15].

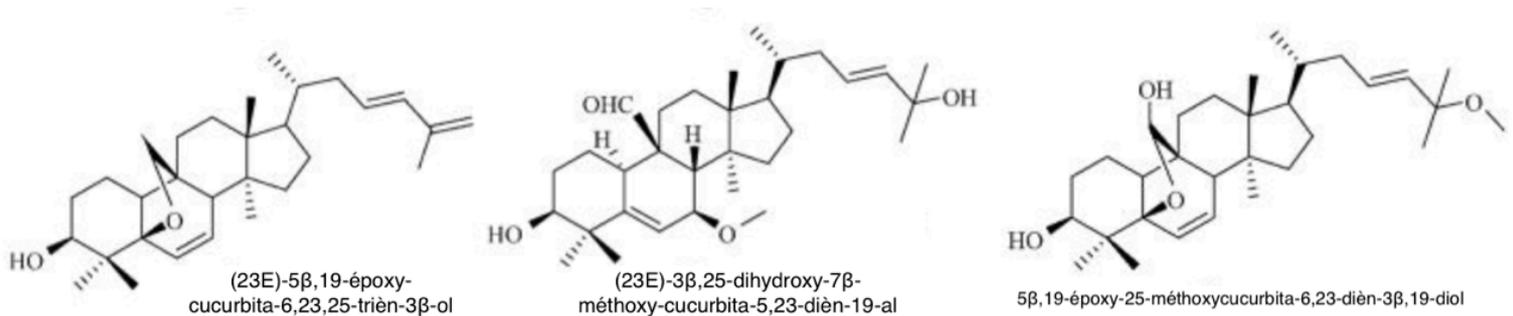
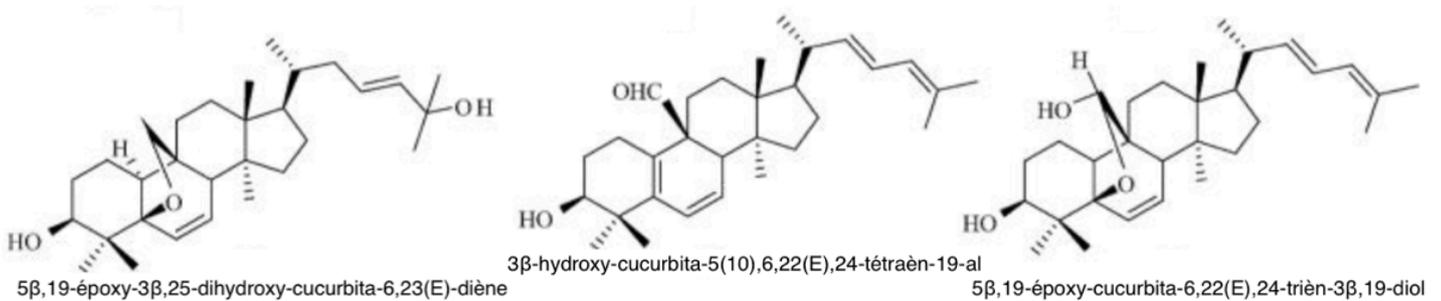
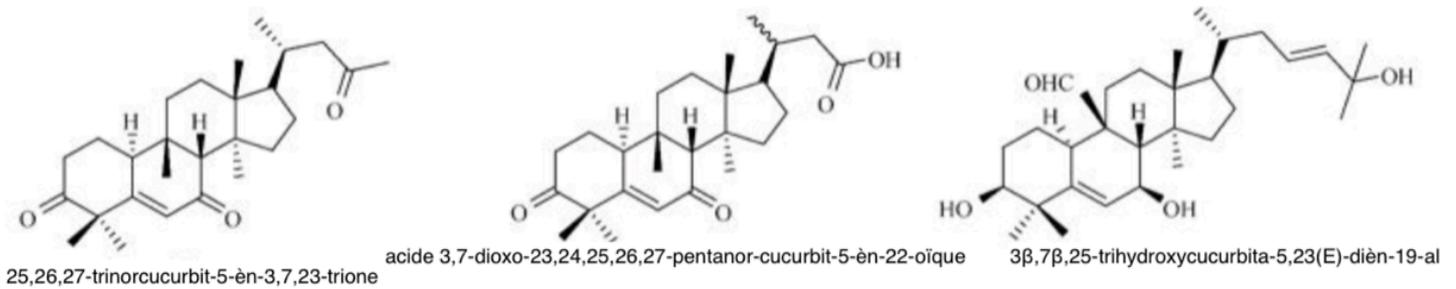
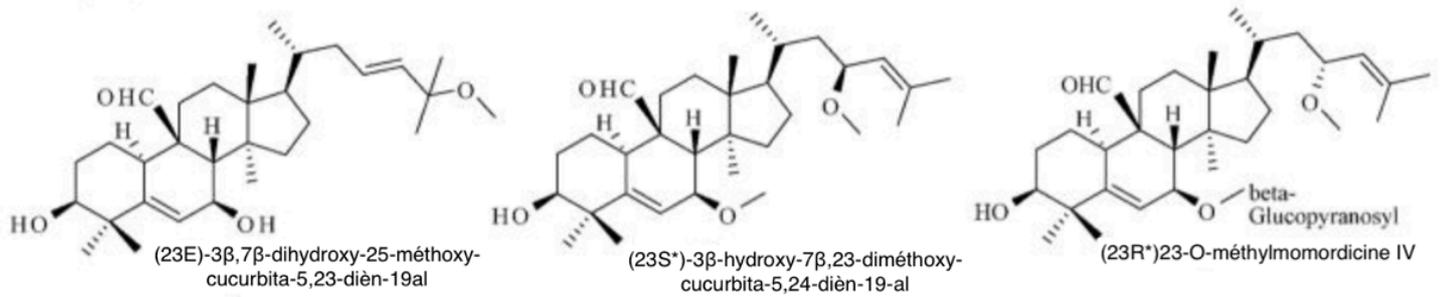
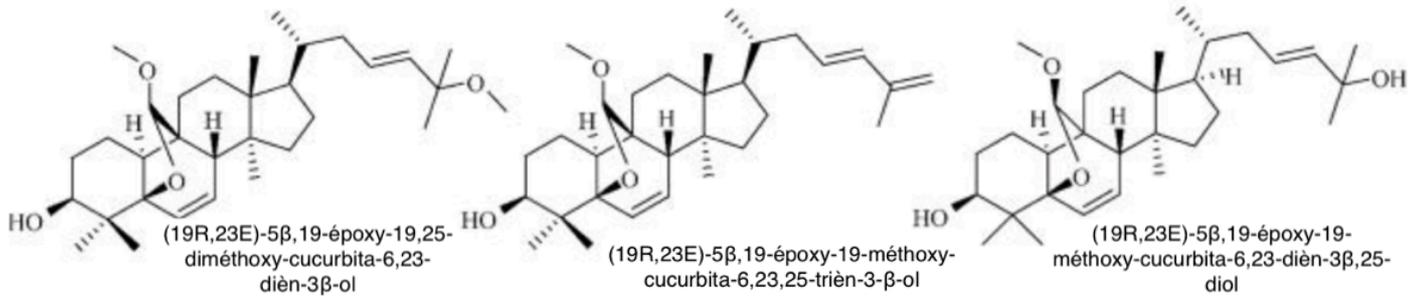
I.2.2 - Habitat

M. charantia préfère les sols sableux, bien drainés et riches en matière organique avec un pH de 6,0 à 6,5. Elle pousse abondamment à des températures voisines de 25° C tandis que dans des conditions d'humidité ou de températures élevées (> 37° C), les bactéries et les champignons peuvent facilement l'endommager [13].

I.2.3 - Culture

La culture de *M. charantia* a lieu dans les régions tropicales (Afrique de l'Est, Amérique du Sud, Asie notamment l'Asie du sud, Caraïbes...) à des fins alimentaires et médicinales.





Elle est réalisée pendant la saison chaude, jusqu'à une altitude de 1500 mètres. Le semis est effectué en gardant un espace le long des rangées de 50-60 cm et jusqu'à 120-250 cm. Cinq à huit jours après le semis, le bouton émerge et au bout de deux semaines, la plante

commence à s'allonger avec le développement des branches latérales. La floraison commence avec les fleurs mâles qui apparaissent environ six semaines après le semis, tandis que les fleurs femelles fleurissent dix jours après l'apparition des fleurs mâles. Les fruits commencent à être récoltés environ deux mois après le semis, deux à trois fois par semaine pendant environ trois mois [13].

Les fruits réagissent rapidement à la présence d'éthylène et doivent être isolés des fruits produisant de grandes quantités d'éthylène pour empêcher leur maturation après la récolte et stockés avec précaution. Il est important que les fruits soient récoltés avant d'atteindre leur pleine maturité car après cette période, ils deviennent spongieux et très amers, perdant ainsi de leurs valeurs. Toutes les parties de la plante, y compris les fruits, sont caractérisées par un goût amer [13].

I.3 - Composition phytochimique

Environ 228 composés différents ont été isolés de *M. charantia*, principalement à partir des feuilles, des graines et des fruits non mûrs, mais aussi à partir de la plante entière, des tiges, du péricarpe, des parties aériennes, de l'endosperme et des cotylédons [17].

I.3.1 - Profil Nutritionnel

Selon les variétés de *M. charantia*, l'origine et le moment de récolte (stade de maturation du fruit notamment), la proportion des nutriments peut différer.

Les fruits, mais aussi les feuilles, contiennent des quantités importantes de vitamine A, C et B9, ainsi que des quantités non négligeables de vitamines E, B1, B2, B3, B5 et B6. Les feuilles sont également une excellente source de vitamine K. De plus, les fruits et les feuilles sont riches en minéraux, notamment en potassium, calcium, zinc, magnésium, phosphore et fer. Enfin, *M. charantia* est une bonne source de fibres alimentaires surtout présentes dans la feuille et le fruit (Tableau n° 3) [18].

Composant	unité	Fruit / brut valeur pour 100g	Fruit cuit bouilli et égoutté sans sel. Valeur pour 100g	Feuille brut / valeur pour 100g	Feuille cuite bouillie égouttée sans sel. Valeur pour 100g	AJR (100 %)
GENERALE						
Eau	g	94,03	93,95	89,25	88,69	
Energie	Kcal	17	19	30	34	2000

Protéines	g	1,0	0,84	5,30	3,60	50
Lipides Totaux	g	0,17	0,18	0,69	0,20	70
Glucides	g	3,70	4,32	3,69	6,68	260
Fibres alimentaires totales	g	2,8	2	NC	1,9	30
Sucres, Total	g	NC	1,95	NC	1,04	90
MINERAUX						
Calcium Ca	mg	19,0	9	84	42	800
Fer Fe	mg	0,43	0,38	2,04	1,02	14
Magnesium Mg	mg	17,0	16	85	94	375
Phosphore P	mg	31,0	36	99	77	700
Potassium K	mg	296,0	319	608	602	3510
Sodium Na	mg	5,0	6	11	13	2000
Zinc Zn	mg	0,80	0,77	0,30	0,30	10
Cuivre Cu	mg	0,034	0,033	0,201	0,201	1
Manganèse Mn	mg	0,089	0,086	0,536	0,536	2
Sélénium Se	µg	0,2	0,2	0,9	0,9	55
VITAMINES						
Vitamine C Acide Ascorbique Total	mg	84,0	33	88	57,6	80
Thiamine B1	mg	0,040	0,051	0,181	0,147	1,1
Riboflavine B2	mg	0,040	0,053	0,362	0,282	1,4
Niacine B3	mg	0,400	0,280	1,110	0,995	16
Acide Panthothénique B5	mg	0,212	0,193	0,063	0,06	6
Pyridoxine B6	mg	0,043	0,041	0,803	0,760	1,4
Folates, Total	µg	72	51	128	88	200
Vitamine B12	µg	0	0	0	0	2,5
Vitamine A, RAE	µg	24	6	87	121	
Vitamine A, UI	UI / µg	471/142,73	113/34,25	1734/525,45	2416/732,12	2600 / 800
Lutéine + Zéaxanthine	µg	170	1323	NC	2638	
β Carotène	µg	190	113	NC	1450	
Vit E (α-tocophérol)	mg	NC	0,14	NC	1,45	12
Vitamine D	µg	0	0	0	0	5
Vitamine K (phylloquinone)	µg	NC	4,8	NC	163,1	75
LIPIDES						
Acides Gras Saturés Totaux		NC	0,014	NC	0,032	
Acides Gras Monoinsaturés Totaux		NC	0,033	NC	0,005	

Acides Gras Poly-Insaturés Totaux		NC	0,078	NC	0,083	
Acides Gras Trans Totaux	g	0	0	0	0	
Cholestérol	mg	0	0	0	0	

Tableau n° 3 : Composition nutritionnelle approximative de *M. charantia* d'après un rapport USDA (U.S. Department of Agriculture) d'avril 2018 [18].

Les protéines présentes dans les graines sont de qualité et répondent aux normes définies par l'ensemble FAO / OMS / UNU (Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization & United Nations University) pour les enfants d'âge préscolaire. Elles sont fractionnées en albumine, globuline et glutéline qui sont présentes à raison de 49,3; 29,3 et 3,1%, respectivement [19-20].

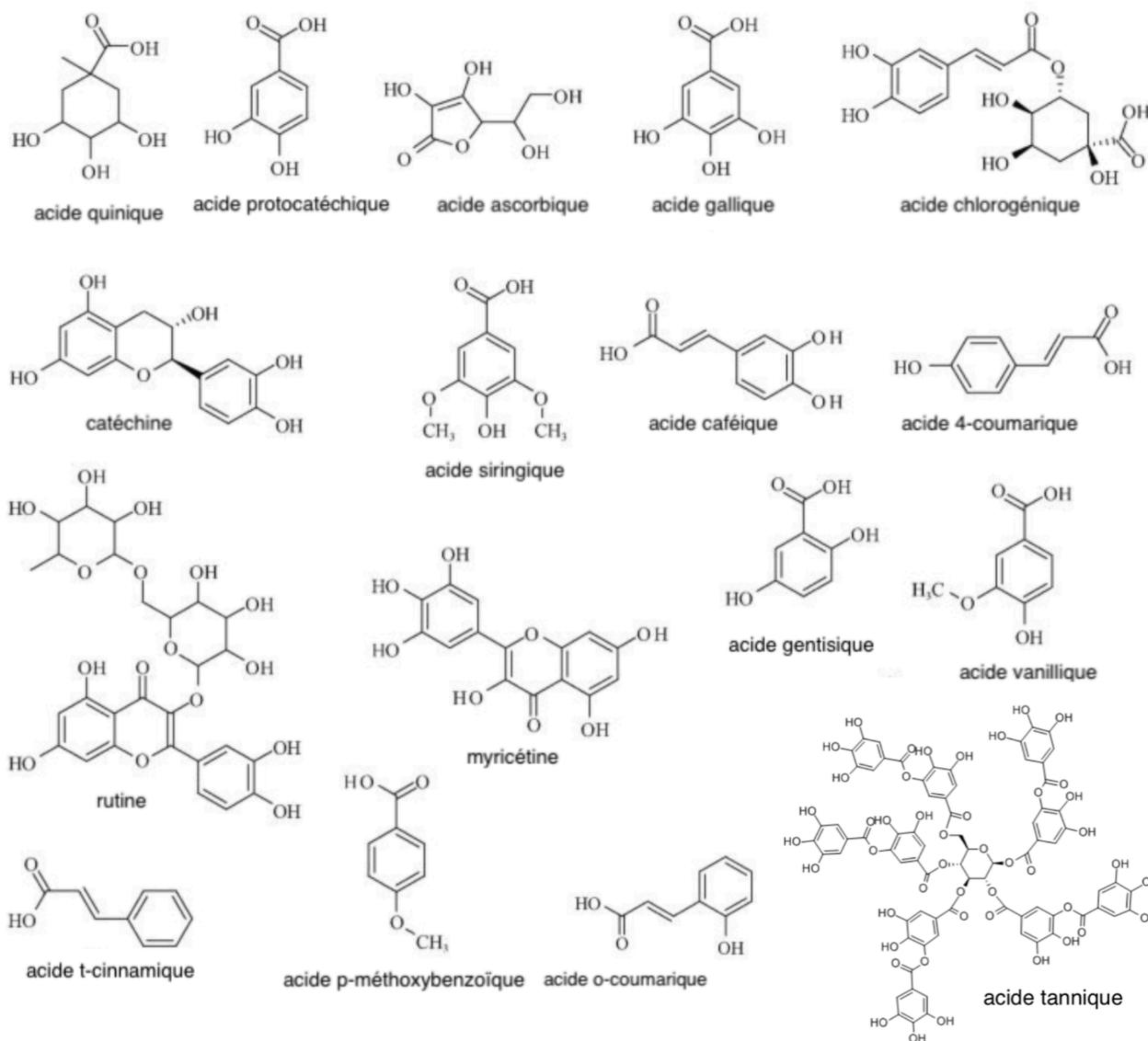
Les fruits et les graines contiennent de l'acide aspartique, de la sérine, de l'arginine, de l'acide glutamique, de la thréonine, de l'alanine, de l'acide γ -amino-butyrique et de l'acide pipécolique. Le carotène est le principal pigment des carpelles, tandis que le lycopène caractérise l'arille rouge. La pulpe du fruit contient de la pectine soluble mais pas d'acide pectique libre [21-22].

Les graines contiennent près de 35 % à 40 % d'acides gras avec : 36,71 % d'acides gras saturés comme l'acide palmitique ou stéarique; 3,33 % d'acides gras mono-insaturés comme l'acide oléique et 59,96 % d'acides gras poly-insaturés (Tableau n° 3). Parmi ces acides gras poly-insaturés se trouve l'acide oléique, l'acide α -éléostéarique (α -ESA) (54,26 %) qui est un isomère de l'acide γ linoléique, l'acide β -éléostéarique et l'acide punicique [23].

I.3.2 - Métabolites secondaires [24]

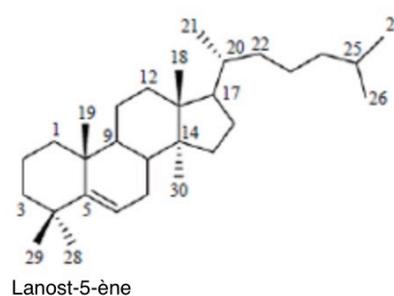
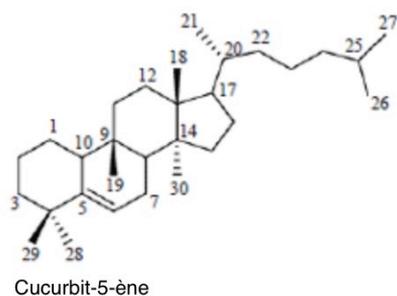
Les composés présents dans *M. charantia* appartiennent à différentes familles : les protéines, les monoterpènes, les triterpènes, les lipides, les composés inorganiques, les phénylpropanoïdes, les caroténoïdes, des alcaloïdes, les alcènes (en C3), les glucides, les benzanoïdes, les alcanols (C5 ou plus). Les composants majoritaires appartiennent au groupe des triterpènes [25].

I.3.2.1 - Les composés phénoliques



M. charantia est riche en composés phénoliques tels des acides phénoliques et des flavonoïdes. On retrouve notamment l'acide gallique, l'acide tannique, l'acide caféique, l'acide o-coumarique, l'acide gentisique, l'acide chlorogénique mais également l'acide quinique, l'acide protocatéchique, l'acide ascorbique, l'acide sirigique, l'acide 4-coumarique, l'acide vanillique, l'acide t-cinnamique, l'acide *p*-méthoxybenzoïque, la rutine, la catéchine, l'épicatéchine, la myricétine, et la lutéine (Figure n° 5) [22, 26-27].

Figure n° 5 : Composés phénoliques isolés de *M. charantia* [22].



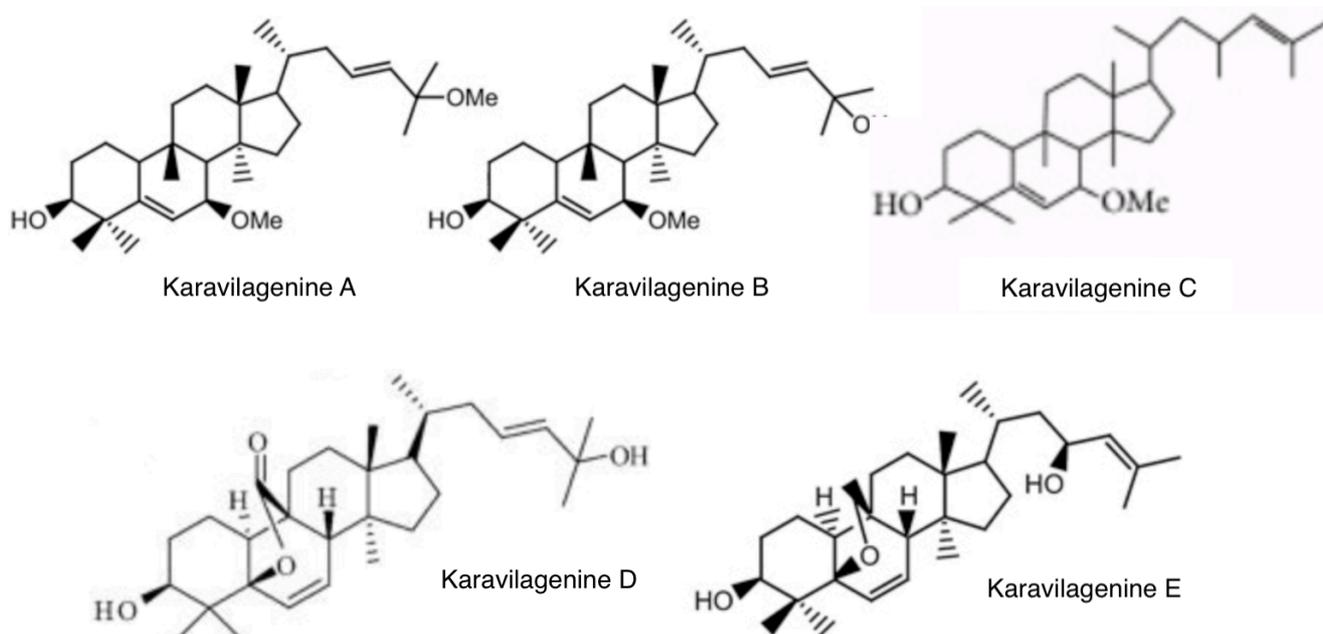
I.3.2.2 - Les Triterpènes

I.3.2.2.1 - Les Triterpènes de type cucurbitane

M. charantia contient un grand nombre de cucurbitacines. Ces composés représentent une classe spéciale que l'on trouve dans les plantes de la famille des Cucurbitacées mais que l'on peut également retrouver dans les champignons et les mollusques marins. Les cucurbitacines se trouvent soit sous forme libre, soit sous forme glycosylée. La structure de base d'une cucurbitacine ressemble à un cycle lanostane (lanost-5-ène) à la différence que le premier porte un groupe méthyle (C-19) en C-9 plutôt qu'en C-10, la plupart ayant une chaîne latérale ramifiée à huit carbones en C-17 (Figure n° 6).

Figure n° 6 : Structure chimique d'une cucurbitacine et d'un cycle lanostane [28].

Les cucurbitacines sont généralement tétracycliques, mais certaines présentent un noyau époxy supplémentaire en raison de la cyclisation entre C-5 et C-19, tandis que d'autres forment un cycle époxy entre C-5 et C-6. Elles présentent une ou plusieurs substitutions : des groupements hydroxyle, carboxylique, cétonique, méthoxy ou acétoxy sur la structure cyclique ou sur la chaîne latérale. Le groupe méthyle C-19 peut être oxydé en fonction



aldéhyde, cétonique ou carboxylique [28-33]. On retrouve de nombreuses saponines triterpéniques de type cucurbitane [34-38].

Les génines

- Les karavilagénines (A, B, C, D et E) (Figure n° 7).

Figure n° 7 : Structure des différentes karavilagénines isolées de *M. charantia* [24, 39].

- Les kuguacines (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R et S) (Figure n° 8).

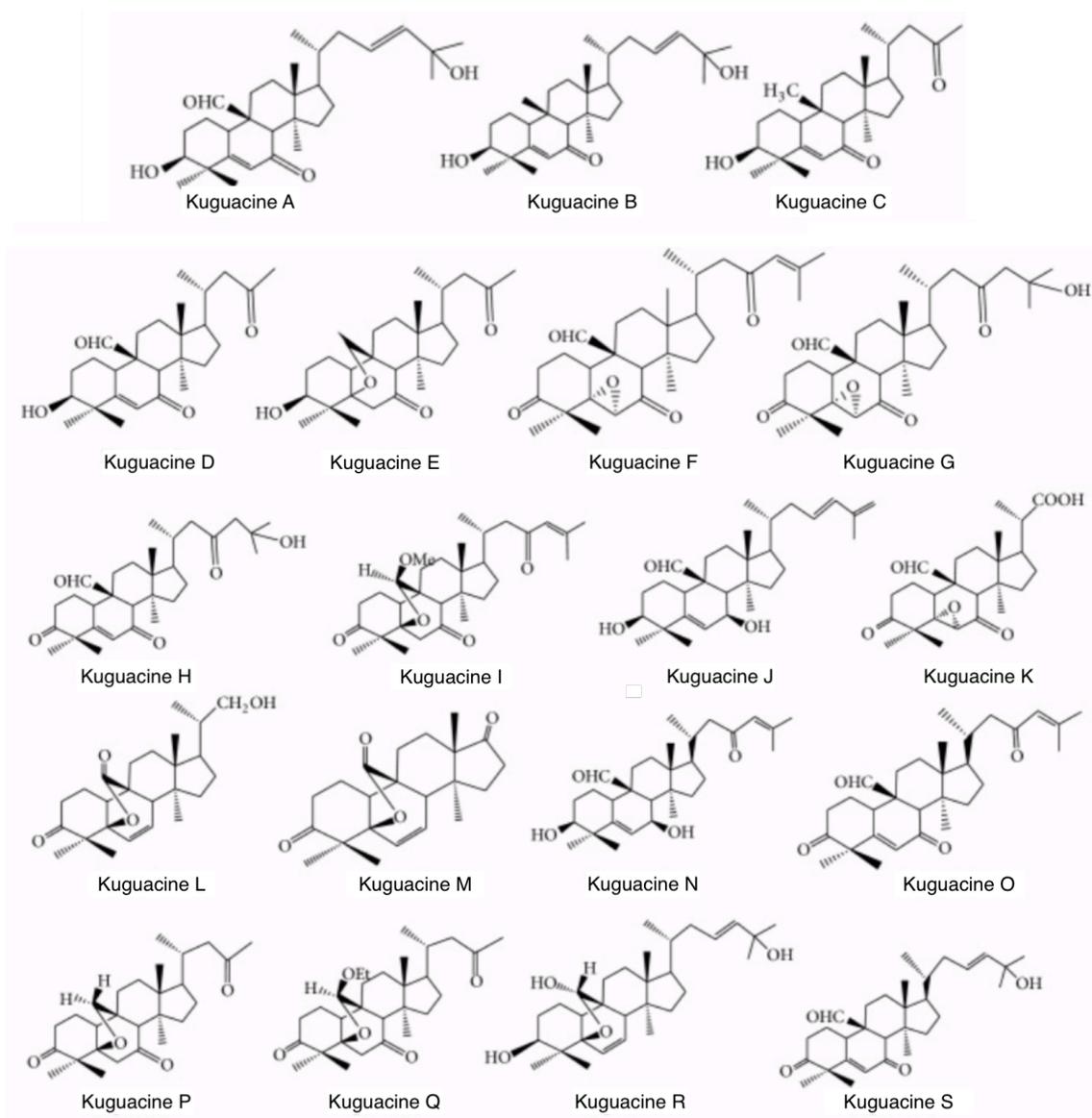


Figure n° 8 : Structure des différentes kuguacines isolées de *M. charantia* [24].

- Les momordicines I, II et III (Figure n° 9).

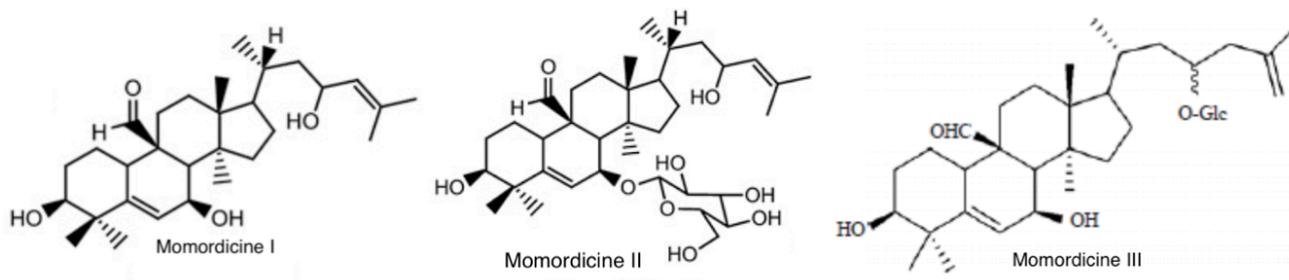


Figure n° 9 : Structure des momordicines I, II et III isolées de *M. charantia* [28, 39].

• D'autres saponines triterpéniques de type cucurbitane (Figure n° 10) :

- Le (19R,23E)-5 β ,19-époxy-19,25-diméthoxy-cucurbita-6,23-dièn-3 β -ol.
- Le (19R,23E)-5 β ,19-époxy-19-méthoxy-cucurbita-6,23,25-trièn-3 β -ol.
- Le (19R,23E)-5 β ,19-époxy-19-méthoxy-cucurbita-6,23-dièn-3 β ,25-diol.
- Le (23E)-5 β ,19-époxy-cucurbita-6,23,25-trièn-3 β -ol.
- Le (23E)-3 β ,25-dihydroxy-7 β -méthoxy-cucurbita-5, 23-dièn-19-al.
- Le (23E)-3 β ,7 β -dihydroxy-25-méthoxy-cucurbita-5,23-dièn-19-al.
- Le (23E)-5 β ,19-époxy-cucurbita-6,23-dièn-3 β ,25-diol.
- Le (23S*)-3 β -hydroxy-7 β ,23-diméthoxy-cucurbita-5,24-dièn-19-al.
- Le (23R*)-23-O-méthylmomordicine IV.
- Le 25,26,27-trinorcucurbit-5-èn-3,7,23-trione.
- L'acide 3,7-dioxo-23,24,25,26,27-pentanor-cucurbit-5-èn-22-oïque.
- Le 3 β ,7 β ,25-trihydroxy-cucurbita-5,23(E)-dièn-19-al.
- Le 5 β ,19-méthoxy-19-époxy-cucurbita-6,23-dièn-3 β ,25-diol.
- Le 5 β ,19-époxy-3 β ,25-dihydroxy-cucurbita-6,23(E)-diène.
- Le 3 β -hydroxy-cucurbita-5(10),6,22(E),24-tétraèn-19-al.
- Le 5 β ,19-époxy-cucurbita-6,22(E),24-trièn-3 β ,19-diol.
- Le 5 β ,19-époxy-25-méthoxy-cucurbita-6,23-dièn-3 β ,19-diol.
- Le 22-hydroxy-23,24,25,26,27-pentanorcucurbit-5-3-one.
- Le 25,26,27-trinorcucurbit-5-èn-3,7,23-trione.
- Le (23E)-cucurbita-5,23,25-trièn-3 β ,7 β -diol.

Figure n° 10 : Structure de différents triterpénoïdes de type cucurbitane isolés de *M. charantia* [22, 24, 259].

Les saponosides triterpéniques de type cucurbitane

- Les charantosides I à X (Figure n° 11).

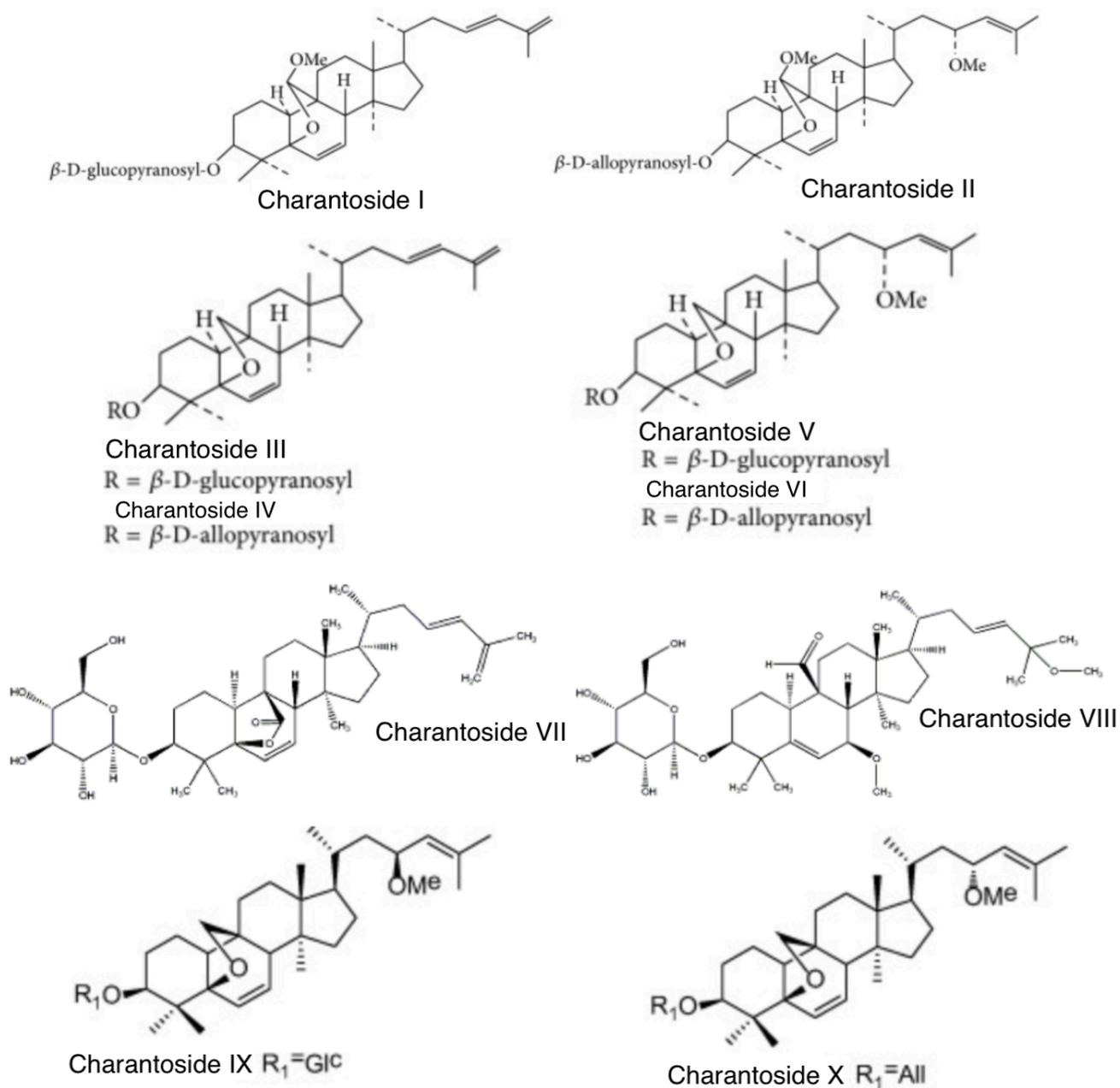
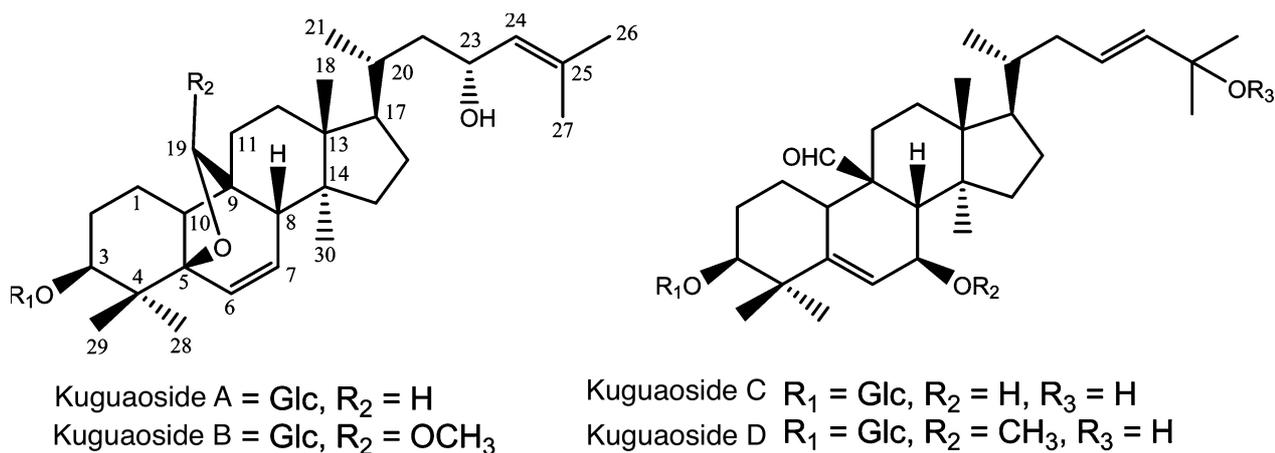


Figure n° 11 : Structure des différents charantosides isolés de *M. charantia* [24, 40].

- Les kuguasides A, B, C et D (Figure n° 12).

Figure n° 12 : Structure des différents kuguasides isolés de *M. charantia* [41].



- Les goyaglycosides a, b, c, d, e, f, g et h (Figure n° 13).

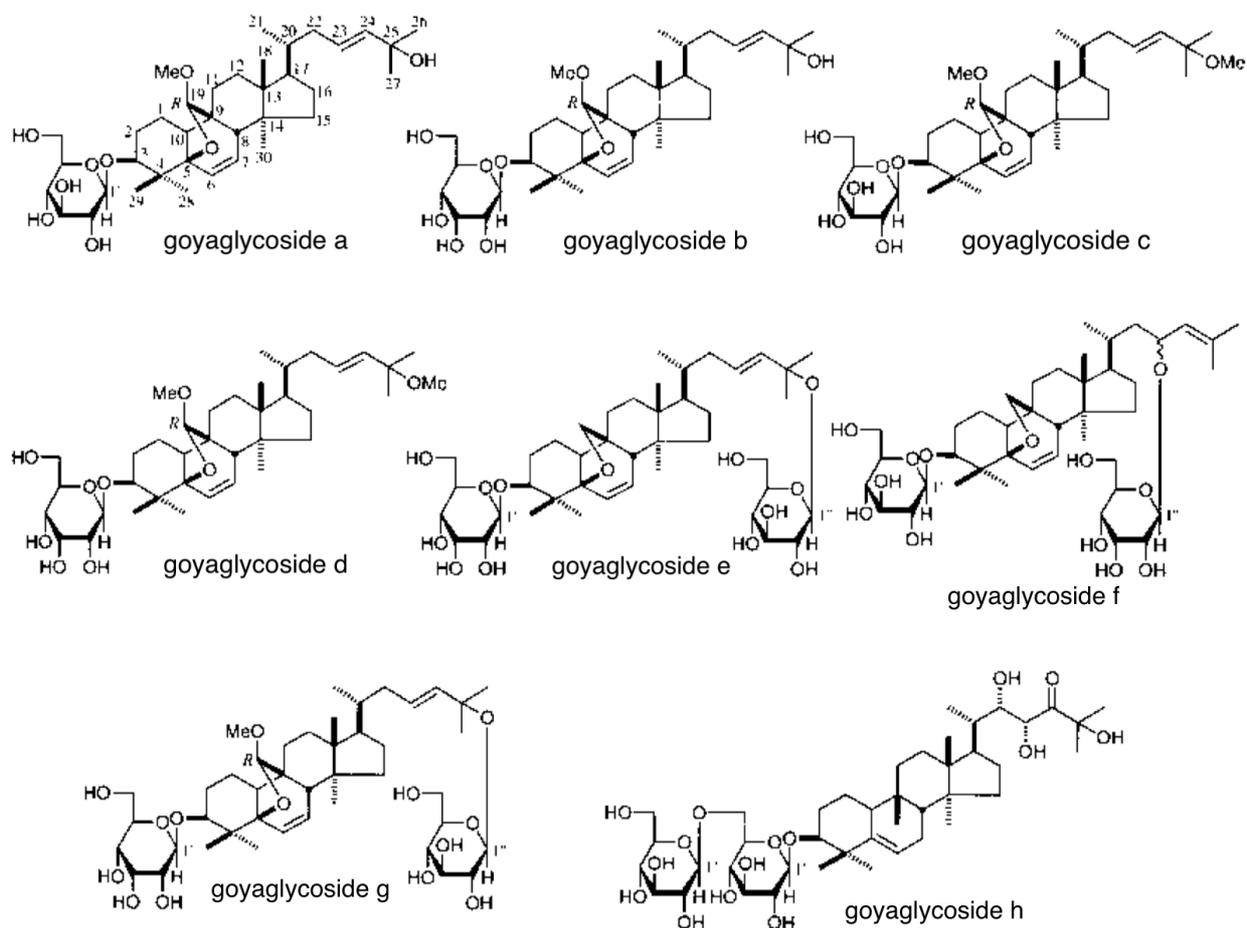


Figure n° 13 : Structures des différents goyaglycosides isolés de *M. charantia* [31].

- Les momordicosides A, B, C, D, E, F1, F2, G, I, K, L, M, N, O, Q, R, S, T et U (Figure n° 14).

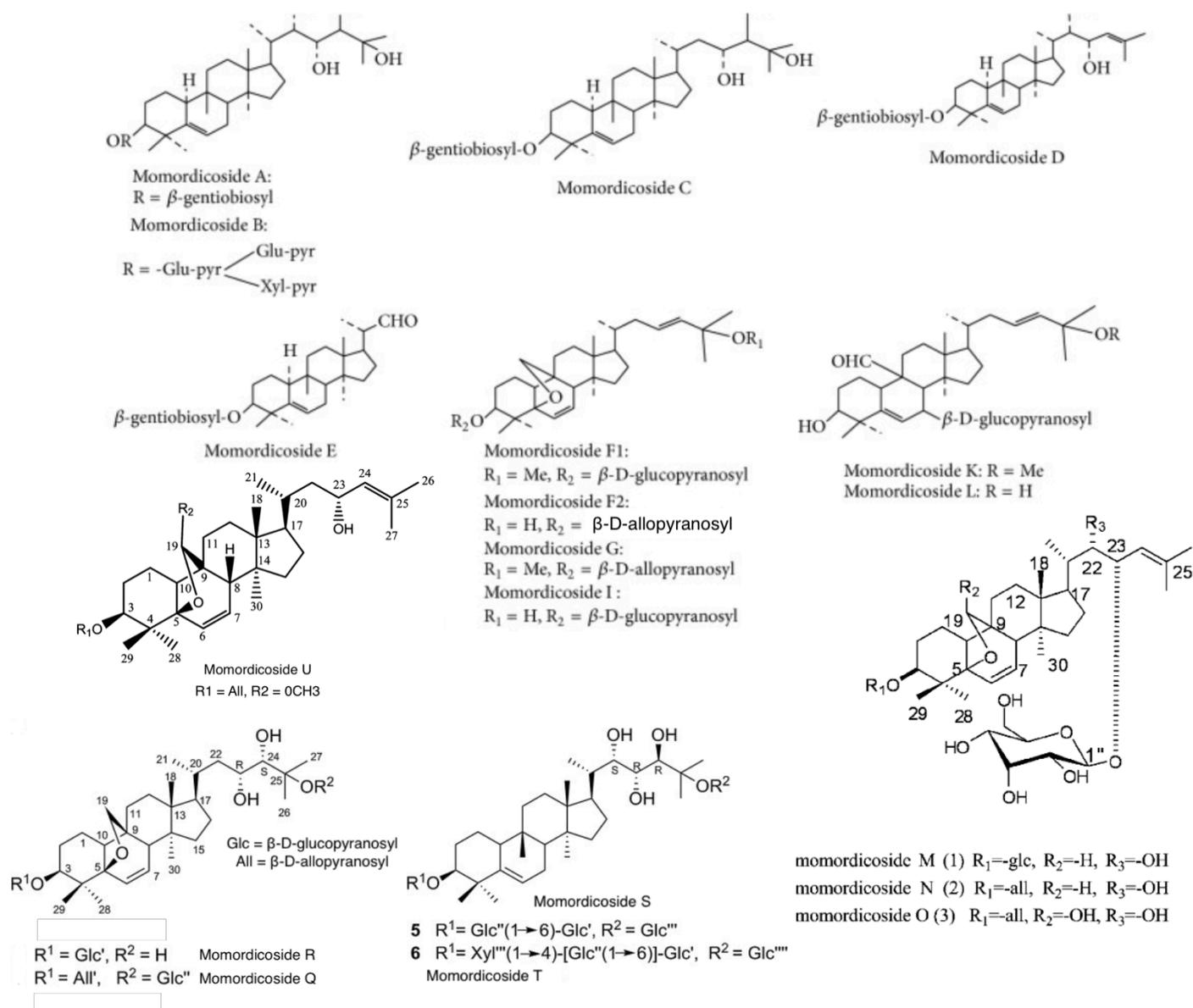
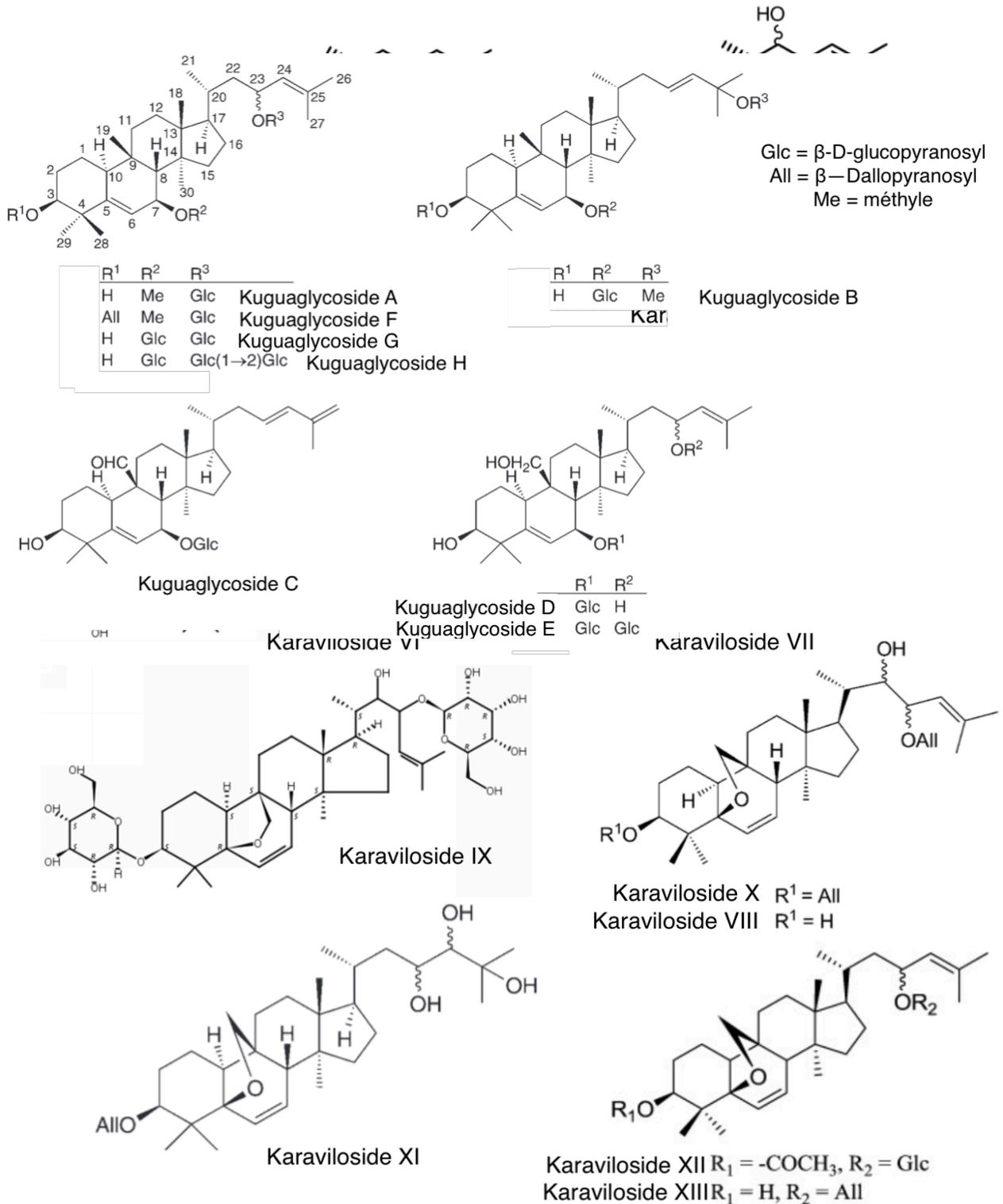


Figure n° 14 : Structure des différents momordicosides isolés de *M. charantia* [24, 41-43].

- Les karavilosides, notamment les I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI XII et XIII (Figure n° 15).

Figure n° 15 : Structure des différents karavilosides isolés de *M. charantia* [24, 38-39, 45-47].



- Les kuguaglycosides A, B, C, D, E, F, G et H (Figure n° 16).

Figure n° 16 : Structure des différents kuguaglycosides isolés de *M. charantia* [39, 44].

I.3.2.2.2 - Les Triterpènes de type oléanane

Les Goyasaponines I, II et III, ont été isolées à partir du fruit frais japonais (Figure n° 17) [29].

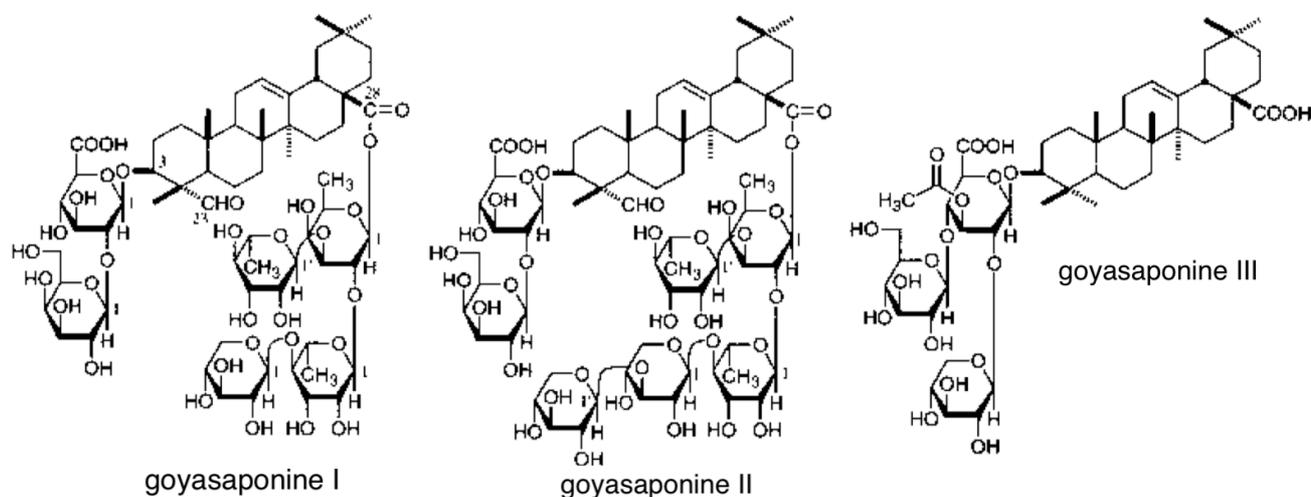


Figure n° 17 : Structure des Goyasaponines I, II et III isolées de *M. charantia* [29, 31].

I.3.2.2.3 - Les Phytostérols

On trouve notamment la charantine qui est un mélange de deux composés, à savoir le glucoside de β -sitostérol et le glucoside de stigmastérol (Figure n° 18).

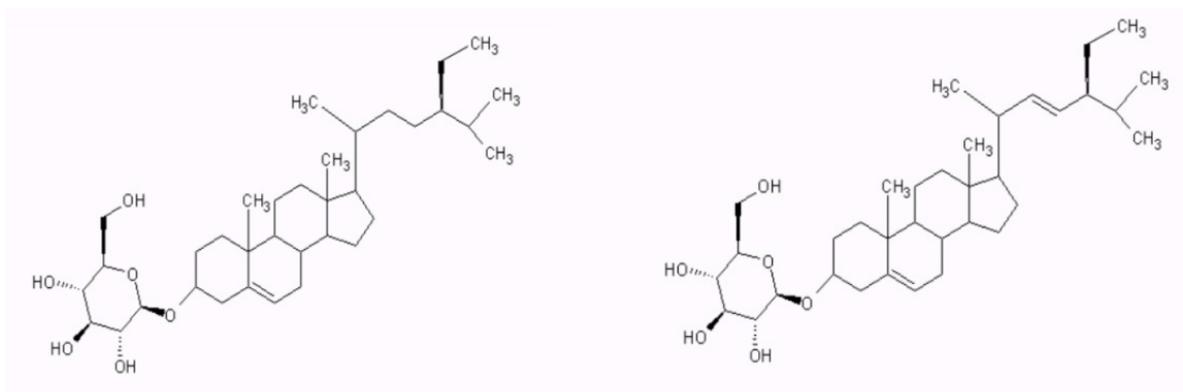


Figure n° 18 : Structure du glucoside de β -sitostérol (à gauche) et du glucoside de stigmastérol (à droite) [42].

I.3.2.3 - Les alcaloïdes

Un composé majoritaire, un alcaloïde glycosylé appelé vicine, a été isolé à partir des graines (Figure n° 19) [48].

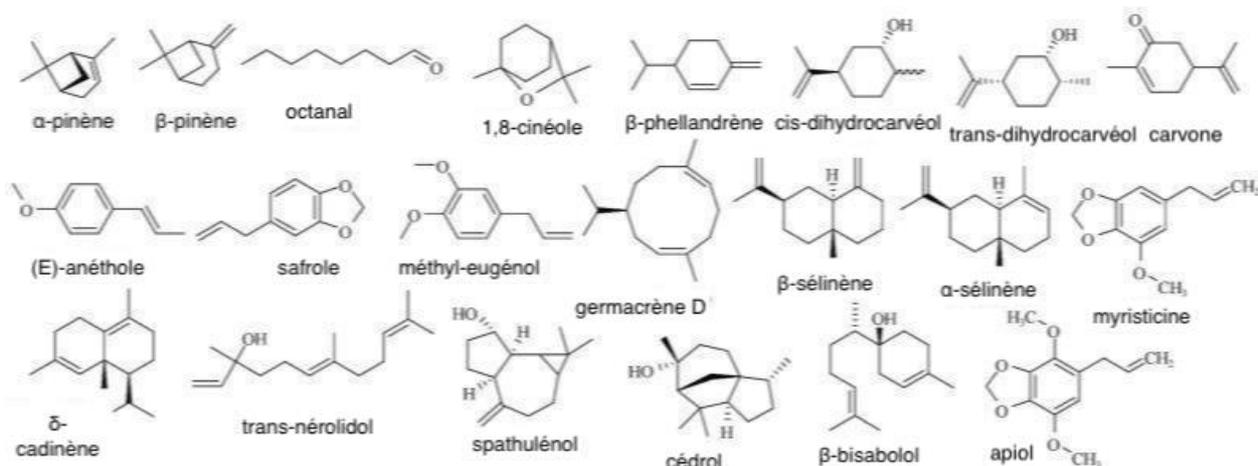


Figure n° 19 : Structure chimique de la vicine [28].

I.3.2.4 - L'huile essentielle

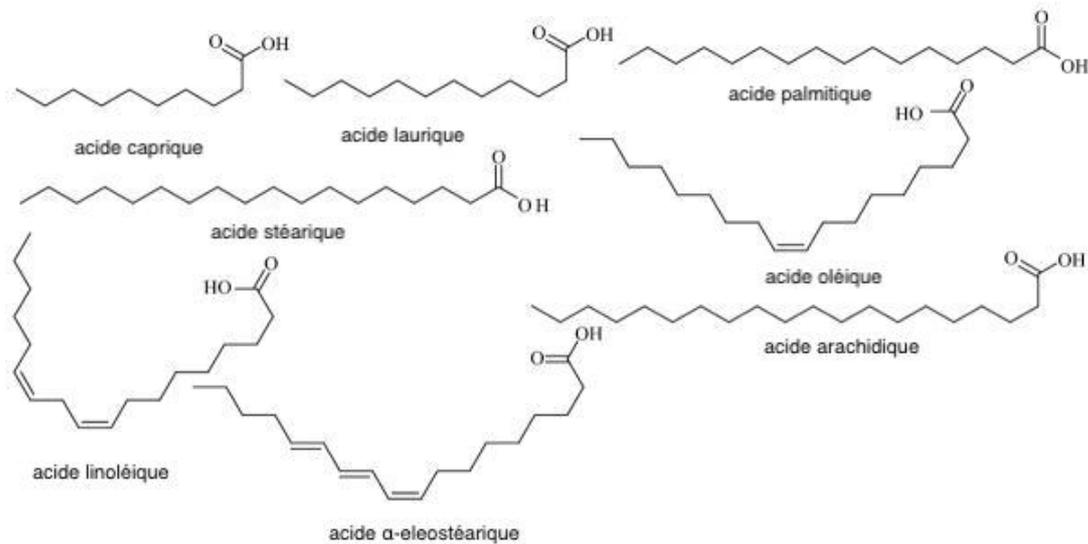
Plus de vingt composés ont été identifiés dans l'huile essentielle de graines de *M. charantia*. Les constituants sont des sesquiterpènes (71,7 %), des phénylpropanoïdes (11,0 %) et des monoterpènes (7,6 %). Le trans-nérolidol étant le constituant principal (61,6 %), avec l'apiole, le cis-dihydrocarvéol et le germacrène D (Figure n° 20) [49].

Figure n° 20 : Structure chimique des composés identifiés dans l'huile essentielle de *M. charantia* [22].

I.3.2.5 - Les Protéines

M. Charantia contient de nombreuses protéines telles que :

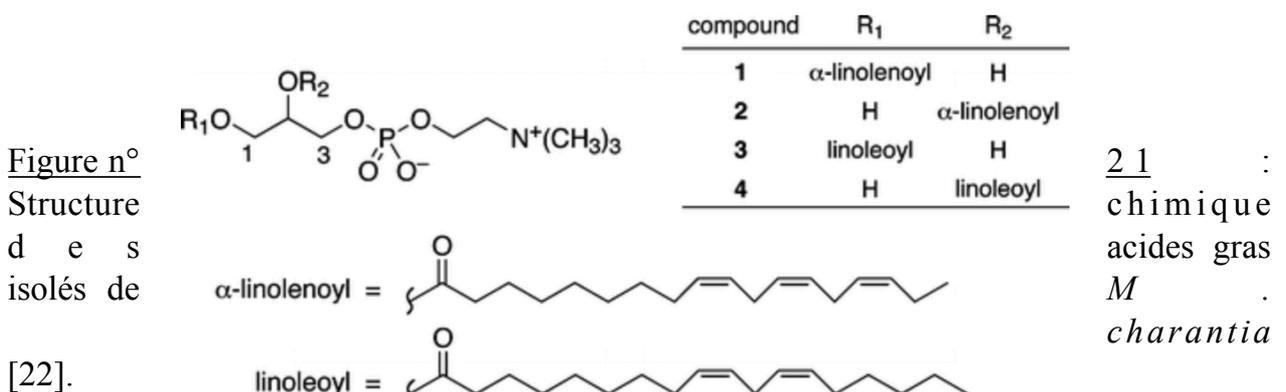
- La β-momorcharine, isolée à partir des graines *M. charantia*, est une glycoprotéine constituée de 249 acides aminés avec une chaîne hydrocarbonée rattachée au niveau de l'asparagine 51 [50-53].
- L'α-momorcharine, isolée à partir des graines de *M. charantia*, est une protéine de 286 acides aminés [54-55].



- La MAP30, isolée à partir des graines et des fruits de *M. charantia*, est une protéine de 263 acides aminés. Elle ne contient pas de résidus Cystéine. La MAP30 présente une homologie de constitution de l'ordre de 48 % avec l'α-momorcharine [56-58].
- Le BG-4, isolé à partir des graines de *M. charantia*, est un peptide de 68 acides aminés [59-60].

I.3.2.6 - Les lipides

M. charantia contient de nombreux acides gras tels que l'acide caprique (C10-0), l'acide laurique (C12-0), l'acide palmitique (C16-0), l'acide stéarique (C18-0), l'acide oléique (C18-1), l'acide linoléique (C18-2), l'acide arachidonique (C20-0), ainsi que l'acide α-éleostéarique (Figure n° 21) [61].



La Figure n° 22 montre les dérivés de l'acide linoléique (18:2), qui ont été isolés à partir de la fraction soluble dans le butanol d'un extrait de fruits de placenta de *M. charantia*, tels que le 1-α-linolénoyl-lysophosphatidylcholine (LPC) (1), le 2-α-linolénoyl-LPC (2), le 1-linoléoyl-LPC (3) et le 2-linoléoyl-LPC (4) [62].

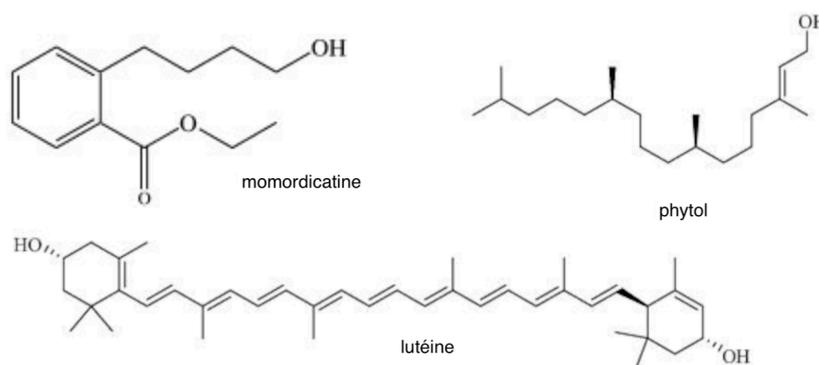


Figure n° 22 : Structure chimique d'acides gras isolés de *M. charantia* et dérivés de l'acide linoléique [62].

I.3.2.7 - Divers

M. charantia contient d'autres composants issus de familles chimiques différentes tels que la momordicine (ester d'acide aromatique), le phytol, la lutéine (caroténoïde) ainsi que le lutéal (diterpène) (Figure n° 23) [22, 63].

Figure n° 23 : Structure chimique de la lutéine, du phytol et de la momordicine isolés de *M. charantia* [22, 63].

I.4 - Activités pharmacologiques

M. charantia a montré de nombreuses activités pharmacologiques. Les propriétés en rapport avec le diabète, c'est à dire anti-oxydantes, hypoglycémiques, anti-hyperglycémiques, et régulatrices des dyslipidémies seront développées dans la partie III.

I.4.1 - Activité anti-inflammatoire

Dans une culture d'hépatocarcinome humain *in vitro* stimulé par le TNF α (Tumor Necrosis Factor), des glycosides triterpéniques de type cucurbitane isolés du fruit ont montré une inhibition dose dépendante du NF- κ B (Nuclear Factor-kappa B), ainsi qu'une diminution des ARNm de médiateurs de l'inflammation tels que COX2 (Cyclo-Oxygénase 2) et iNOS (Oxyde Nitric Synthase inductible). Le charantoside III et le momordicoside G (Figure n°11 et 14) se sont révélés être des inhibiteurs plus puissants que la sulfasalazine (anti-inflammatoire intestinal), tandis que le karaviloside III et le momordicoside F1 (Figure n°14 et 16) ont présenté des activités plus faible [64].

Dans une culture de macrophages péritonéaux stimulés par le LPS, les acides phénoliques et les flavonoïdes, notamment l'acide gallique et la quercétine, issus du jus de fruits lyophilisés de *M. charantia*, ont entraîné une diminution significative des taux de cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α , ainsi qu'une augmentation significative de la production de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 [65].

La supplémentation par un extrait méthanolique de jus de fruits de *M. charantia*, chez des souris nourries avec un régime riche en graisses pendant seize semaines, a induit une diminution de la transcription du NF- κ B au niveau neurologique, ainsi que des taux circulants d'IL-6 et de TNF- α au niveau périphérique. En outre, une augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-5 et l'IL-10 a également été observée. Ces effets seraient dus à la présence d'acides phénoliques tels que l'acide gallique, l'acide caféique, de flavonoïdes comme la quercétine et la catéchine, et également une chalcone, la trans-chalcone [66]. Chez des souris ayant subies une injection intrapéritonéale de LPS, l'administration orale de poudre de pulpe de fruits de *M. charantia*, pendant quatre semaines, a montré une réduction des taux de cytokines pro-inflammatoires au niveau de la rate telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α , ainsi que des niveaux d'expression de NF- κ B, d'iNOS et de COX-2 [67]. Ces effets ont été également observés dans un modèle murin avec un extrait éthanolique de fruits de *M. charantia* [68].

I.4.2 - Activité immunomodulatrice

Il semble que les composants présents dans *M. charantia* agissent de façon synergique afin de réguler l'activité du système immunitaire en modulant le phénotypage de cellules

comme les macrophages (polarisation des macrophages M1 vers les macrophages M2) et les lymphocytes (polarisation des lymphocytes Th1/Th17 vers les lymphocytes Th2). Cela se traduira par une diminution de la production de cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF α ainsi que de la transcription de NF- κ B, et une augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10 et le TGF β . Ces activités ont été observées dans un modèle cellulaire Caco-2 *in vitro* [69], et *in vivo* dans un modèle de souris nourries avec un régime riche en graisses [66, 69].

I.4.3 - Activité anti-microbienne

Il a été observé *in vitro* des propriétés anti-bactériennes contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella paratyphi*, *Shigella dysenteriae* et *Streptomyces griseus*; antiprotozoaire contre *Entamoeba histolytica* (une amibe pathogène chez l'homme) [70]; antifongique contre *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum* [71] et *Fusarium solani* [72]; ainsi qu'une activité sur *Leishmania donovani* responsable de la leishmaniose [63].

Ces actions seraient dus à la présence de composés tels que les acides phénoliques, les flavonoïdes et les saponines notamment retrouvés dans la feuille, la tige, le fruit et la graine [71-72], mais également à l'huile essentielle retrouvées dans la graine, et des composés tels que le trans-nérolidol, le cis-dihydrocarvéol et l'apiole (Figure n° 20) [49].

En outre, un extrait aqueux de fruits (300 mg/kg) de *M. charantia* et un composé isolé de l'extrait méthanolique correspondant, la Momordicine (10 mg/kg) (Figure n° 23), ont montré une action contre la forme promastigote de *Leishmania donovani* dans un modèle de leishmaniose viscérale chez le hamster *in vivo* [63].

I.4.4 - Activité anti-virale

M. charantia contient des protéines inactivant les ribosomes (RIP) qui agissent de manière irréversible sur les ribosomes viraux en éliminant les résidus adénine de l'ARN ribosomal eucaryotique. L' α -momorcharine et la protéine MAP30 font partis de ces RIP et se sont révélées être de puissants inhibiteurs de la synthèse protéique virale en raison de leur activité N-glycosidase spécifique du ribosome. Elles présentent une activité antivirale à large spectre sur différents virus dans différents modèles de cultures cellulaires *in vitro* :

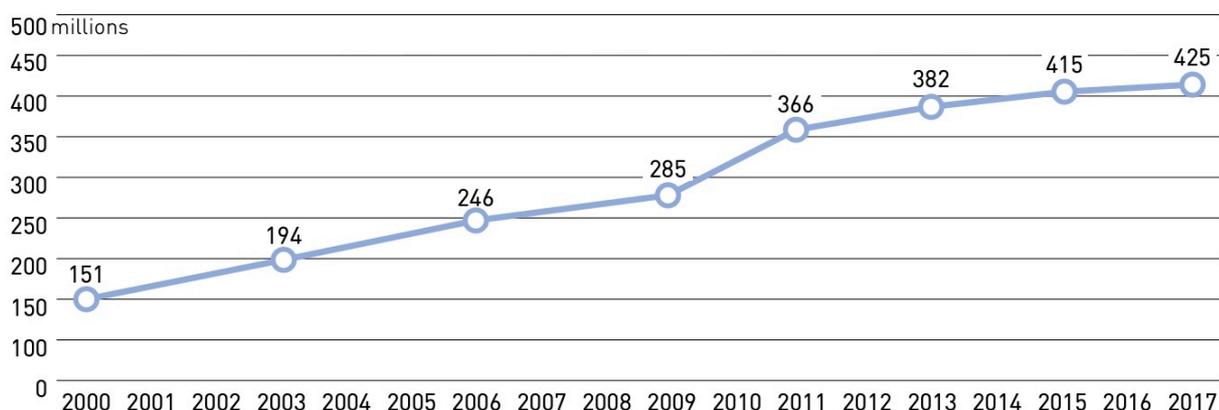
- Contre le Virus *Herpes simplex 1 et 2* (HSV-1 et -2), dans des fibroblastes cultivés de poumon humain et exposés aux HSV, en comparaison avec l'aciclovir comme médicament de référence [73].
- Contre le Virus de l'*Hépatite B* (VHB) dans une culture cellulaire d'hépatome humain par inhibition de la réplication de l'ADN viral du VHB et par diminution de la sécrétion d'antigènes viraux (comme les HBsAg et HBeAg) [74].
- Contre le Virus de l'*Immunodéficience Humaine de type 1 acquise* (VIH-1) en inhibant la réplication du VIH de manière aiguë et chronique dans des cultures cellulaires infectées par le VIH-1 [75].

En outre, des saponines triterpéniques isolées d'un extrait éthanolique de feuilles de *M. charantia*, notamment les Kuguacines F à S (Figure n° 8), ont montré une activité antivirale faible contre le VIH-1 *in vitro* [76], tandis que les Kuguacines C et E (Figure n° 8), isolées à partir d'un extrait méthanolique de racines de *M. charantia*, ont montré une inhibition modérée de la réplication du VIH-1 *in vitro* [77].

I.4.5 - Activité anti-ulcérogène

Une action anti *Helicobacter pylori* a été observée *in vitro* avec un extrait de fruits *M. charantia* [78].

Dans des modèles d'ulcères induits par le diéthylthiocarbamate chez le rongeur



prétraités par l'indométacine, l'extrait éthanolique de fruits de *M. charantia* a présenté des effets cytoprotecteurs gastriques contre l'ulcère ainsi qu'une activité anti *Helicobacter pylori*. D'autre part, les polysaccharides de *M. charantia* ont diminué la gravité des

lésions de la muqueuse gastrique induites par l'éthanol chez le rat, avec réduction de l'indice de l'ulcère gastrique, des aberrations histopathologiques, de l'invasion des neutrophiles et des concentrations en PGE2 (Prostaglandine E2). Ces actions étaient similaires à celles de l'oméprazole, médicament de référence anti-ulcéreux [79].

Dans un modèle d'ulcérogénèse induite par l'éthanol et l'indométhacine chez le rat, un extrait éthanolique de fruits de *M. charantia* a montré un effet cytoprotecteur gastrique significatif et inhibiteur de l'ulcérogénèse, notamment grâce à la présence de composés anti-oxydants comme les caroténoïdes [80]. Ces effets ont également été observés dans d'autres modèles d'ulcérogénèse gastrique induite chez le rat [81].

I.4.6 - Activité anti-plasmodiale

En Asie, au Panama et en Colombie, des extraits éthanoliques de *M. charantia* ont montré une activité anti-plasmodiale *in vitro* sur *Plasmodium falciparum*, parasite responsable

2017			2045		
Rang	Pays/territoire	Nombre de personnes atteintes de diabète	Rang	Pays/territoire	Nombre de personnes atteintes de diabète
1	Chine	114,4 millions (104,1-146,3)	1	Inde	134,3 millions (103,4-165,2)
2	Inde	72,9 millions (55,5-90,2)	2	Chine	119,8 millions (86,3-149,7)
3	États-Unis d'Amérique	30,2 millions (28,8-31,8)	3	États-Unis	35,6 millions (33,9-37,9)
4	Brésil	12,5 millions (11,4-13,5)	4	Mexique	21,8 millions (11,0-26,2)
5	Mexique	12,0 millions (6,0-14,3)	5	Brésil	20,3 millions (18,6-22,1)
6	Indonésie	10,3 millions (8,9-11,1)	6	Égypte	16,7 millions (9,0-19,1)
7	Fédération de Russie	8,5 millions (6,7-11,0)	7	Indonésie	16,7 millions (14,6-18,2)
8	Égypte	8,2 millions (4,4-9,4)	8	Pakistan	16,1 millions (11,5-23,2)
9	Allemagne	7,5 millions (6,1-8,3)	9	Bangladesh	13,7 millions (11,3-18,6)
10	Pakistan	7,5 millions (5,3-10,9)	10	Turquie	11,2 millions (10,1-13,3)

des formes graves de paludisme [82-83].

I.4.7 - Activité sur les larves de moustiques

Des extraits méthanoliques de feuilles de *M. charantia* ont montré des propriétés larvicides sur *Aedes aegypti*, moustique vecteur de la Dengue; *Culex quiquefasciatus*, moustique vecteur de la filariose lymphatique, du paludisme aviaire ou encore de l'encéphalite de Saint Louis et sur *Anopheles stephensi*, moustique vecteur du paludisme en Inde et en Chine [84].

I.4.8 - Activité anti-helminthique

Des extraits de diverses parties de *M. charantia*, notamment la feuille, le fruit et les graines, ont été étudiés et se sont révélés être pharmacologiquement actifs contre certains helminthes comme *Ascaridia galli*, *Fasciola hepatica*, *Stellantchasmus falcatus*, *Caenorhabditis elegans*, *Strongyloides spp*, *Eisenia foetida* notamment grâce aux saponines triterpéniques. Les flavonoïdes, comme l'apigénine, peuvent également inhiber la croissance larvaire et le métabolisme de l'acide arachidonique, ce qui peut aboutir à la dégénérescence des neurones dans le corps du ver et à la mort. D'autre part, les tanins ont montré une réduction de l'aptitude à la migration et de la survie des larves nouvellement écloses, ainsi qu'une inhibition de la génération d'énergie, en endommagent la cuticule et les tissus digestifs des vers [10].

I.4.9 - Activité anti-cancéreuse

Dans un modèle de cancer de la prostate *in vitro*, un extrait éthanolique de feuilles de *M. charantia* a montré une inhibition de la prolifération des cellules par blocage du cycle cellulaire en phase G1 notamment, et une augmentation de l'activité de médiateurs pro-apoptotiques. La Kuguacine J (Figure n° 8) est citée comme l'un des principes actifs jouant un rôle essentiel dans l'obtention de ces effets et a montré une induction significative de l'apoptose des cellules cancéreuses [14]. Ces résultats ont également été observés dans un autre modèle de culture cellulaire de carcinome corticosurrénalien *in vitro* [85].

Un extrait éthanolique de feuilles de *M. charantia* a inhibé la croissance d'une lignée cellulaire du cancer de la prostate de rat *in vitro* et chez le rat *in vivo*. Il a notamment été observé une inhibition de l'expression de l'activité des métalloprotéases MMP-2 et MMP-9, de l'uPA (urokinase Plasminogen Activator) qui est une enzyme en amont de métalloprotéases, ainsi qu'une augmentation de l'expression de TIMP-2 (Tissue Inhibitor

of Metalloproteinases 2), à l'origine d'une réduction significative des propriétés de migrations et d'invasions des cellules cancéreuses de la prostate du rat [86]. Par ailleurs, La MAP30, un composé faisant partie de la famille des RIP, a induit l'apoptose de lignées cellulaires cancéreuses prostatiques pré-malignes et malignes *in vitro* [87].

La résistance à la chimiothérapie a été corrélée à la surexpression de transporteurs de médicaments, dont la glycoprotéine P (P-gp), qui effluent activement les médicaments chimiothérapeutiques des cellules cancéreuses, réduisant ainsi l'accumulation intracellulaire de médicaments et pouvant diminuer leur efficacité. Aussi, dans un modèle de cellules cancéreuses multi-résistantes *in vitro*, la Kuguacine J, isolée des feuilles de *M. charantia* ayant subi une double extraction éthanolique, a entraîné une augmentation de la sensibilité à la vinblastine et au paclitaxel, notamment à travers une inhibition dépendante de la dose de la glycoprotéine P (P-gp) [88].

Un extrait éthanolique de fruits entiers de *M. charantia* a induit une activité anti-proliférative sur des lignées cellulaires du cancer du col de l'utérus *in vitro*, notamment grâce à la présence d'une teneur élevée en acides phénoliques totaux [89].

Un extrait éthanolique de graines de *M. charantia* [90], l'acide dihydroxy- α -éléostéarique et l'acide α -éléostéarique (Figure n° 21) [90], ainsi que des extraits de graines, de péricarpe et de placenta de fruits [91], ont induit l'apoptose et réduit la prolifération de lignées leucémiques à cellules T adultes *in vitro*. En outre, dans une culture de cellules leucémiques humaines, des saponines triterpéniques isolées d'un extrait éthanolique de feuilles de *M. charantia*, notamment le (23S*)-3 β -hydroxy-7 β ,23-diméthoxy-cucurbita-5,24-diène-19-al; la (23R*)-23-O-méthylmomordicine IV et le (23E)-3 β ,7 β -dihydroxy-25-méthoxy-cucurbita-5,23-diène-19al (Figure n° 10), ont induit une cytotoxicité équivalente au 5-Fluorouracile, molécule de référence anti-cancéreuse [92]. Par ailleurs, la MAP30 a montré une augmentation de l'expression des gènes liés à l'apoptose dans des modèles cellulaires de lymphomes [93].

Des saponines triterpéniques isolées d'un extrait méthanolique de tiges de *M. charantia*, l'acide 3,7-dioxo-23,24,25,26,27-penta-norcucurbit-5-ène-22-oïque et le 25,26,27-trinorcucurbit-5-ène-3,7,23-trione (Figure n° 10), ont montré une action cytoprotectrice significative dans un modèle de culture cellulaire de carcinome humain [94].

D'autres composants isolés de *M. charantia* ont entraîné des activités anti-prolifératives et pro-apoptotiques dans différentes cultures de cellules cancéreuses : la momordicine I, les α et β -momorcharines et la cucurbitacine B [95-96].

Dans un modèle cellulaire de cancer du sein *in vitro* et chez la souris *in vivo*, un extrait de fruits de *M. charantia* a inhibé la croissance cellulaire en favorisant la mort cellulaire autophagique [97], tandis que les acides α et β -éléostéariques ont montré une inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses du sein et ont favorisé leur apoptose par le biais d'un mécanisme dépendant de l'oxydation [23, 98].

Des composés isolés d'un extrait éthanolique de fruits de *M. charantia*, notamment la karavilagenine D (Figure n° 7); le $3\beta,7\beta,25$ -trihydroxycucurbita-5,23(E)-dièn-19-al et le (23E)- $5\beta,19$ -époxy-cucurbita-6,23,25-trièn-3 β -ol (Figure n° 10), ont montré un effet cytotoxique faible à modéré contre cinq lignées de cellules cancéreuses *in vitro* [99]. Le karaviloside XIII (Figure n° 15), saponoside triterpénique isolé à partir d'extraits méthanoliques de feuilles et de tiges de *M. charantia*, a entraîné également un effet cytotoxique contre cinq lignées de cellules cancéreuses *in vitro* [45].

Dans un modèle de souris atteintes de mélanome, des extraits méthanoliques de feuilles et de fruits de *M. charantia*, administrés par voie orale à raison de 500 à 1 000 mg/kg pendant trente jours, ont entraîné une augmentation de la durée de vie des souris et réduit le volume de la tumeur par rapport au groupe témoin. L'application locale de ses mêmes extraits, à différentes concentrations, de 500 à 1500 mg/kg, et 24h avant une injection de cyclophosphamide, a entraîné une réduction dose dépendante des aberrations chromosomiques induites par le cyclophosphamide [100].

M. charantia exerce un effet inhibiteur de la croissance cellulaire et a entraîné une induction de l'apoptose par le biais de protéines régulatrices [14, 85, 101-102].

I.4.10 - Activité cicatrisante externe

En médecine traditionnelle turque, *M. charantia* est utilisée pour guérir les plaies. Les fruits sont coupés en petits morceaux et placés dans un pot contenant de l'huile d'olive ou de l'huile d'amande; le mélange macère au soleil pendant deux ou trois semaines jusqu'à ce que les graines se ramollissent. Après pression sur les graines et filtration, l'onguent obtenu est utilisé en cas de plaies, d'abcès ou d'eczéma [13].

Un macérât de fruits de *M. charantia* dans de l'huile d'olive a montré une activité cicatrisante et anti-inflammatoire significative dans des modèles de plaies à incision linéaire et à excision circulaire créés dans la muqueuse buccale du rat [103]. Une autre étude a montré que l'application topique d'un macérât de fruits de *M. charantia* dans de l'huile d'olive pendant vingt huit jours a montré une amélioration et une accélération du processus de cicatrisation de plaies dorsales chez le lapin par rapport à des crèmes de référence comme le Bepanthen® et le Furacin®. Il a été observé un nombre plus important de fibroblastes et de fibres de collagènes au niveau du derme réticulaire, une densité plus élevée de vaisseaux sanguins et une diminution de la présence de cellules inflammatoires localement [104].

L'application d'une pâte à base d'un extrait de fruits de *M. charantia* dilué dans de l'eau saline a permis d'améliorer et d'accélérer le processus de cicatrisation de plaies dorsales chez des rats diabétiques STZ [105].

I.5 - Usage culinaire [15]

Traditionnellement, le péricarpe du fruit de *M. charantia* est consommé vert car le fruit mûr n'a pas de tenue. Après avoir ouvert le fruit en deux, l'endocarpe cotonneux et les graines sont éliminés, puis le fruit est coupé plus ou moins finement. La désamérisation, étape qui consiste à enlever l'amertume, se fait soit en blanchissant les tranches de margose dans de l'eau bouillante non salée (goûter jusqu'à obtenir une agréable amertume résiduelle sans perdre la texture et arrêter la cuisson à l'eau froide), soit au contact du sel pendant une demi-heure. Le péricarpe est conservé sec puis réhydraté. Le choix le plus adapté pour obtenir les meilleures propriétés anti-oxydantes et anti-glycémiques est une cuisson courte, entre 5 et 10 minutes. Presque toutes les recettes sont salées, mais il existe aussi des recettes sucrées.

- Cuisine Indienne :

Pas nécessairement désamérisée, la margose, la plupart du temps bien assaisonnée, est mangée avec du curry, farcie, en saumure, frite en rondelles, en salade, cuite à la vapeur, en pickles au vinaigre (lesquels peuvent être frits)... Le Dal (purée de lentilles cassées) au concombre amer se sert avec du riz.

- Cuisine des Philippines :

C'est l'ingrédient principal pour les plats traditionnels des ilocanos (population locale parlant l'ilocano qui est la troisième langue du pays) notamment le *Pinakbet* et le *Dinengdeng*. Ces recettes utilisent les feuilles à la manière d'épinards ou d'oseille.

- Cuisine Chinoise :

La margose est souvent cuisinée avec des œufs par exemple en omelette, cuite à la vapeur ou à la poêle, ajoutée aux potages chinois ou encore servie avec du porc ou du tofu, des oignons, du gingembre et de la sauce aux haricots noirs. La margose est utilisée dans les marinades et est souvent servie avec des baies de goji, elle peut être farcie avec du chou rouge, apportant une présentation plus colorée.

- Cuisine Japonaise :

En chanpurū (avec du porc) dans la cuisine d'Okinawa, elle est consommée partout au Japon avec du riz, du poisson séché et de la sauce ponzu (à base d'agrumes japonais), excellente en tempura, en salade, en tsukemono (légumes salés).

- Cuisine Vietnamiennne :

La soupe de margose (Súp mướp đắng) est une spécialité de la région du lac Lak. De nombreuses versions existent, au porc, au bœuf, aux grenouilles, à la tête de serpent... Cette soupe, cuisinée avec des tranches de margose farcies, est un plat porte bonheur du nouvel an au sud du pays. D'autre part, le fruit ou la feuille sont séchés pour faire des infusions : *trà khô qua* ou thé de margose, à boire chaudes ou froides.

II - Le Diabète de type 2

II.1 - Définition

Le terme diabète désigne un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) résultant d'un défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline ou des deux conjugués. L'insuline est une hormone essentielle produite par le pancréas. Elle active le transport du glucose depuis la circulation sanguine vers les cellules de l'organisme, où il est converti en énergie. Le manque d'insuline ou l'incapacité des cellules à y répondre se traduit par des niveaux élevés de glucose dans le sang (hyperglycémie), qui caractérisent le diabète. Cette hyperglycémie, à des degrés divers, est associée à des complications à long terme touchant en particulier les yeux, les reins, les nerfs, le coeur et les artères [106].

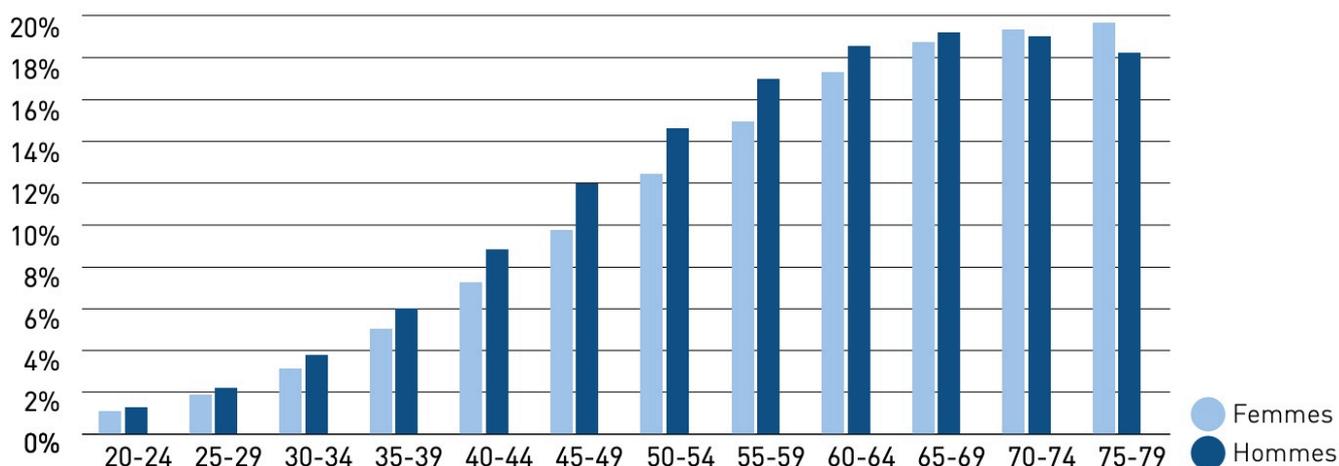
On distingue principalement deux types de diabète (97%) :

- Le diabète de type 1 DT1 (~5%), appelé autrefois diabète insulino-dépendant (DID), apparaît à tout âge mais est habituellement découvert chez les personnes jeunes : enfants, adolescents ou jeunes adultes. Il est le plus souvent causé par une destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas à l'origine d'une déficience absolue en insuline. C'est une affection bruyante dont les signes cliniques sont souvent intenses tels que la polyurie, la polydipsie et l'amaigrissement.
- Le diabète de type 2 DT2 (~92%), appelé également diabète sucré ou non insulino-dépendant (DNID), apparaît généralement chez les personnes âgées de plus de 40 ans majoritairement en surpoids et sédentaires. Son apparition et son évolution sont lentes. Il peut s'écouler en moyenne 5 à 10 ans entre l'apparition des premières hyperglycémies et le diagnostic. Il est causé par une résistance à l'insuline des tissus insulino-sensibles tels que le muscle squelettique, l'intestin, le tissu adipeux et le foie, combinée à un défaut relatif de sécrétion en insuline [106-108].
- Les autres cas de diabète (~3%) sont :
 - Le diabète gestationnel défini comme une intolérance au glucose débutante ou découverte la première fois pendant la grossesse, qui est transitoire et qui peut perdurer après la grossesse.
 - Des diabètes secondaires à une pancréatite, des endocrinopathies, une hémochromatose, une infection, ou suite à la prise de certains médicaments.
 - Des diabètes d'origine génétiques comme le diabète MODY (Mature Onset Diabetes in the Young) qui a une transmission autosomique dominante [106].

II.2 - Epidémiologie du diabète

II.2.1 - Epidémiologie du diabète mondial [109]

D'après les estimations de la Fédération Internationale du Diabète, 425 millions de personnes à travers le monde, soit 8,8 % des adultes âgés de 20-79 ans, étaient atteintes de diabète en 2017. Environ 79 % des personnes touchées vivent dans des pays à faible et moyen revenu. Le nombre de personnes atteintes de diabète passe à 451 millions si l'on élargit la fourchette d'âge à 18-99 ans. Si cette tendance se poursuit, d'ici à 2045, 693 millions de personnes âgées de 18-99 ans, ou 629 millions de personnes âgées de 20-79 ans, seront atteintes de diabète. C'est le groupe d'âge des 65-79 ans qui affiche la



prévalence du diabète la plus élevée tant chez les femmes que chez les hommes (Figure n° 24 et 25) [109].

Figure n° 24 : Prévalence des personnes atteintes de diabète en 2017 [109].

Figure n° 25 : Prévision de la prévalence des personnes atteintes de diabète par âge et par sexe en 2045 [109].

La Chine, l'Inde et les États-Unis d'Amérique comptaient le plus de personnes atteintes de diabète âgées de 20-79 ans en 2017 (Tableau n°4).

Tableau n° 4 : Top 10 des pays/territoires en nombre de personnes atteintes de diabète (20-79 ans) en 2017 et prévisions en 2045.

En 2017, les zones urbaines comptent plus de personnes âgées de 20-79 ans atteintes de diabète (279,2 millions) que les zones rurales (145,7 millions). De même, la prévalence est plus élevée en milieu urbain que rural (10,2 % contre 6,9 %). Le nombre de personnes dans les zones urbaines devrait passer à 472,6 millions en 2045, principalement en raison de l'urbanisation mondiale. D'après les estimations, pas moins de 212,4 millions de personnes à travers le monde, soit la moitié (50 %) de celles atteintes de diabète, ne sont pas conscientes de leur maladie. Les pays qui recensent le plus de cas de diabète non diagnostiqués sont également ceux qui comptent le plus grand nombre de diabétiques, à savoir la Chine, l'Inde et les États-Unis d'Amérique. Le nombre de personnes âgées entre 20 et 79 ans qui mourront du diabète en 2017 est estimé à 4 millions (3,2-5), ce qui équivaut à un décès toutes les huit secondes. Le diabète représente 10,7 % de la mortalité mondiale toutes causes confondues pour ce groupe d'âge. La mortalité des diabétiques est principalement due aux complications vasculaires rencontrées dans le DT2 et qui associent la microangiopathie diabétique (rétinopathie, néphropathie et pied diabétique) et la macroangiopathie diabétique (athérosclérose, syndromes coronariens, accidents

vasculaires cérébraux, ...). Cependant, la mortalité est estimée à un million de moins qu'en 2015. La prévention du DT2 et de ses complications repose donc essentiellement sur des modifications du style de vie, une modification de l'alimentation et une incitation à la pratique sportive.

II.2.2 - Epidémiologie du diabète en France [2]

Depuis plus d'une dizaine d'années, grâce à l'institut de veille sanitaire en association avec la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, nous disposons en France d'un large éventail de données descriptives sur le diabète, sa surveillance et ses complications.

En France, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement est estimée à 4,6 % en 2012, tous régimes d'assurance maladie confondus, et a été actualisée à 5,0 % en 2016, soit plus de 3,3 millions de personnes traitées cette année là. Cette prévalence augmente de manière continue et cela devrait se poursuivre avec le vieillissement de la population, l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques et de la prévalence de l'obésité. Un homme sur 5 âgé de 70 à 85 ans et une femme sur 7 âgée de 75 à 85 ans sont traités pharmacologiquement pour un diabète. La prévalence du diabète traité la plus élevée est dans les départements d'Outre-mer, jusqu'à deux fois plus élevée que la moyenne nationale. Elle est plus élevée dans certaines régions de métropole, en particulier dans le Nord et le Nord-est et dans certains départements d'Ile de France, mais elle est moins élevée en Bretagne. Il faut ajouter à cela la prévalence du diabète diagnostiqué et non traité pharmacologiquement, estimée par l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) à 0,6 % chez les personnes âgées de 18 à 74 ans vivant en France métropolitaine en 2006-2007. La fréquence de l'hyperglycémie à jeun augmente régulièrement avec l'âge (1,5 % chez les 18-29 ans, 5,2 % chez les 30-54 ans et 9,5 % chez les 55-74 ans) et est environ deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes (7,9 % versus 3,4 %).

Ainsi, la prévention, le dépistage et la prise en charge des patients diabétiques sont des enjeux majeurs de santé publique, tant sur le plan mondial, que sur le territoire français.

II.3 - Signes et facteurs de risques [110-114]

Les symptômes du DT2 peuvent être identiques à ceux du DT1, notamment une soif excessive, des urines abondantes, une fatigue, une cicatrisation lente des plaies, des

infections récurrentes et des fourmillements ou un engourdissement des mains et des pieds.

Par ailleurs, il existe un lien étroit avec le surpoids et l'obésité, de même qu'avec l'augmentation de l'âge, l'ethnicité et les antécédents familiaux. Les principaux facteurs de risque sont : une adiposité excessive (obésité), une mauvaise alimentation/nutrition, le sédentarisme, le prédiabète ou l'intolérance au glucose, le tabagisme et des antécédents de diabète gestationnel avec exposition du fœtus à une glycémie élevée pendant la grossesse.

Sur le plan des facteurs alimentaires, une consommation élevée de boissons sucrées, un déséquilibre dans le choix et les quantités de fruits, légumes, céréales et fibres, ainsi qu'un apport excessif de graisses saturées sont des facteurs de risque du DT2. De manière générale, il conviendrait de mettre l'accent sur des modèles alimentaires adaptés comme le modèle méditerranéen.

II.4 - Diagnostic

Le développement du DT2 est généralement lent et l'absence de symptômes rend la détermination de la date de son apparition difficile. Chez certains patients, le diagnostic est posé, de façon fortuite ou non, en présence d'une complication due à l'hyperglycémie, telle qu'un ulcère au pied, une modification de la vision, une insuffisance rénale ou une infection [109].

II.4.1 - Mesure de la glycémie [106, 108, 115-116]

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie (Tableau n° 5). Le patient sera considéré comme diabétique dans les situations suivantes :

- Glycémie à jeun (absence d'apport calorique depuis au moins 8 heures) supérieure ou égale à 126 mg/dl ou 7 mmol/l.
- Glycémie supérieure ou égale à 200 mg/dl ou 11,1 mmol/l à un moment quelconque de la journée en présence des signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicée souvent associée à une polyphagie).
- Glycémie à la 2ème heure d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale selon les recommandations de l'OMS en utilisant une charge orale en glucose anhydre égale à 75g dissous dans de l'eau) supérieure ou égale à 200 mg/dl ou 11,1 mmol/l.

On parle également de pré-diabète :

- En présence d'une hyperglycémie modérée à jeun entre 100 et 125 mg/ dl (ou entre 5,6 et 6,9 mmol/l).
- Lorsque l'hyperglycémie provoquée par voie orale est au-dessus des valeurs considérées comme normales, mais en-deçà du seuil défini pour le DT2 (entre 1,40 et 1,99 g/l ou entre 7,8 et 11,1 mmol/l), on parle d'intolérance au glucose.

Le pré-diabète se caractérise par des anomalies de la glycorégulation avec une augmentation du risque de progression vers un DT2.

Pré-diabète	Diabètes sucrés
Glycémie à jeun 1,10 à < 1,26 g/L (6,1 à < 7 mmol/L) et/ou Glycémie postprandiale ou à HGPO ≥ 1,40 et < 2 g/L (7,8 à < 11,10 mmol/L)	Glycémie à jeun : ≥ 1,26 g/L (≥ 7 mmol/L) ou Glycémie postprandiale ou à HGPO ≥ 2 g/L (≥ 11,10 mmol/L) ou Hémoglobine glyquée (HbA1c) ≥ 6,5 % ou Symptomatique (polyurie, polydipsie, amaigrissement) avec glycémie occasionnelle ≥ 2 g/L (11,10 mmol/L)

Glycémie à jeun, d'au moins 8 heures

Glycémie postprandiale, 2 heures après le repas

HGPO : test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, 2 heures après absorption de 75 g de glucose

Tableau n° 5 : Résumé des critères diagnostiques du DT2 [108].

II.4.2 - Mesure de l'Hémoglobine glyquée (HbA1c)

L'hémoglobine glyquée est issue de la glycation de l'hémoglobine sanguine au cours d'épisodes d'hyperglycémie prolongée. La glycation est une réaction non enzymatique au cours de laquelle le glucose se lie aux protéines de manière irréversible. Le degré de glycation des protéines dépend de la durée et du niveau d'exposition des protéines au glucose. Une prise de sang réalisée en laboratoire d'analyses tous les trois mois permet de mesurer le taux d'hémoglobine des globules rouges ayant fixé du glucose pendant toute leur durée de vie. Le résultat de cet examen est important car il permet d'avoir une vision de l'équilibre du diabète. Exprimée en pourcentage, l'hémoglobine glyquée est fonction de l'équilibre glycémique des deux à trois mois précédents [117].

Il s'agit principalement d'un élément de suivi de l'équilibre glycémique. Cependant, l'American Diabetes Association (ADA) a récemment intégré comme critère diagnostique un niveau supérieur ou égal à 6,5% d'HbA1c à deux reprises, déterminé par HPLC (Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance) [116].

Le pourcentage d'HbA1c à atteindre dépend du type de diabète, de la nature des traitements médicamenteux potentiels, de l'âge ainsi que de l'existence de complications et de pathologies éventuellement associées [117].

II.5 - Complications du DT2

On distingue deux types de complications du DT2 : aiguës et chroniques.

II.5.1 - Complications aiguës

Dans les complications aiguës du diabète, on distingue l'acidocétose diabétique, l'acidose lactique, le syndrome hyperglycémique hyperosmolaire, le coma diabétique hyperglycémique et hypoglycémique, les crises d'épilepsie, la perte de connaissance et les infections. Elles sont sévères, peuvent aboutir au coma, être létales, et nécessitent un traitement urgent. L'hospitalisation est indispensable en phase de complication confirmée [109].

II.5.2 - Complications chroniques

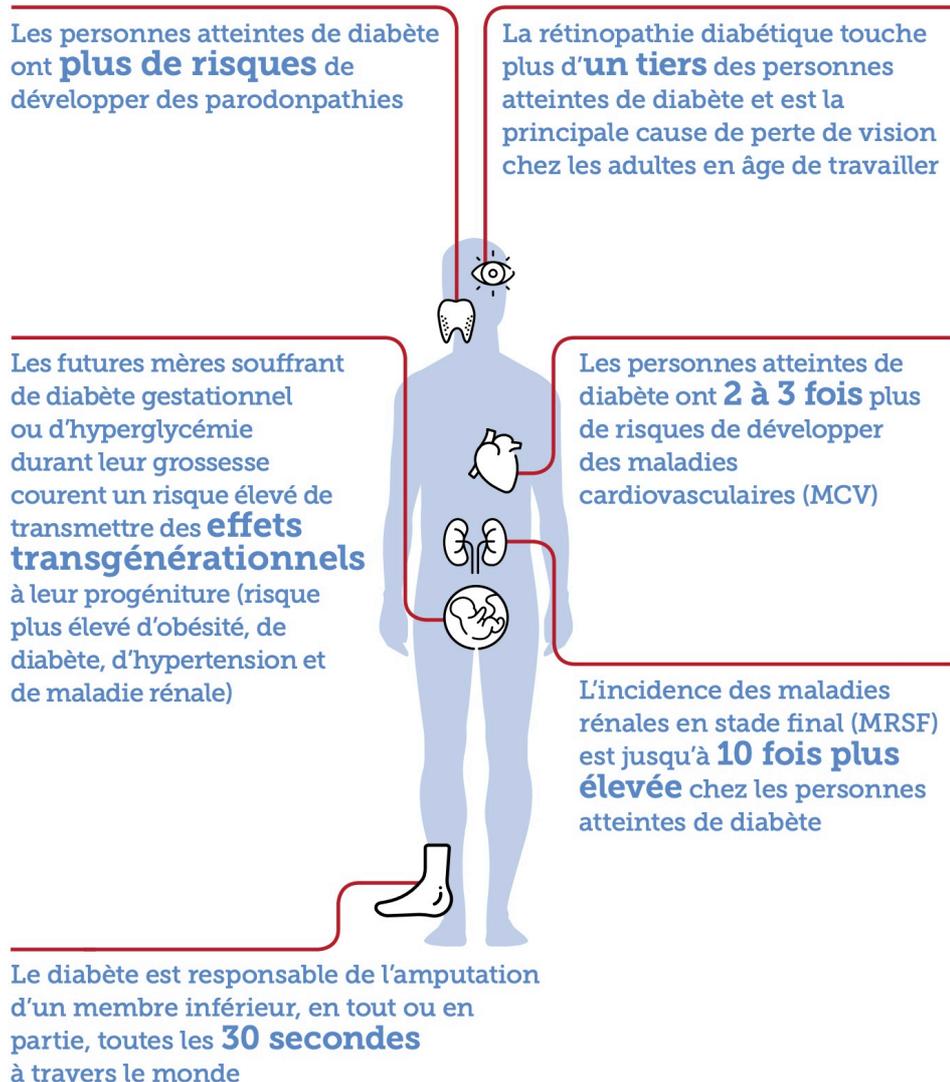
Dans les complications chroniques du diabète, on distingue les complications micro- et macro-vasculaires (Figure n° 26) :

- Les complications micro-vasculaires chroniques sont la néphropathie, la neuropathie et la rétinopathie dont le principal facteur de risque commun est l'hyperglycémie.
- Les complications macro-vasculaires chroniques comprennent les coronaropathies (CP) conduisant à une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde, les artériopathies périphériques contribuant aux AVC, l'encéphalopathie diabétique et le pied diabétique dont les principaux facteurs de risques sont l'hyperglycémie, le surpoids, la sédentarité, l'hypertension, les dyslipidémies et l'inflammation [106, 109].

Figure n° 26 : Complications chroniques du DT2 [109].

II.5.2.1 - Les complications micro-vasculaires

- *La Neuropathie*



La Neuropathie diabétique touche deux types de nerfs :

- les nerfs périphériques (forme la plus fréquente) qui permettent de commander les muscles et l'aspect sensitif au niveau cutané.
- les nerfs du système nerveux autonome qui commandent le fonctionnement des viscères [106].

Elle est d'origine multifactorielle et est fonction des facteurs métaboliques, vasculaires, génétiques, environnementaux et nutritionnels. L'hyperglycémie chronique joue certainement un rôle central à la fois dans l'atteinte nerveuse périphérique et autonome : elle provoque dans l'organisme une série de modifications chimiques qui finissent par altérer les nerfs par accumulation de produits de la glycation qui vont dénaturer les glycoprotéines du système nerveux. [106, 118].

Les symptômes de la neuropathie diabétique varient en fonction des nerfs touchés et des patients et peuvent se traduire par divers troubles, accompagnés ou non de douleurs, parfois à prédominance nocturne, au niveau :

- des membres inférieurs,
- de l'appareil digestif (diarrhée, constipation,...),
- du système urinaire (mauvais contrôle de la vessie et de la miction),
- du rythme cardiaque et de la pression artérielle, avec des sensations de vertige au lever par chute de la tension artérielle (hypotension orthostatique),
- de l'activité sexuelle (trouble de l'érection, impuissance,...).

La disparition des réflexes peut également être un signe de neuropathie. Cependant, la présence et l'évolution de la maladie peut être silencieuse à cause de la perturbation de la sensibilité à la douleur. En effet, chez certains patients, elle provoque des douleurs terribles au contact d'un simple drap, alors que chez d'autres elle peut rendre indolore une blessure au pied, ou imperceptible le sentiment de transpiration et l'accélération du rythme cardiaque (lors d'une hypoglycémie par exemple). Sa prévention passe essentiellement par le maintien d'un bon équilibre glycémique [118].

Citons l'exemple d'une neuropathie diabétique périphérique majeure : le pied diabétique. C'est une complication chronique grave, résultant de lésions des tissus profonds associées à des troubles neurologiques ainsi qu'une maladie vasculaire périphérique des membres inférieurs. La prévalence rapportée de la neuropathie périphérique diabétique va de 16 % à 66 % en fonction des études. Les amputations sont 10 à 20 fois plus fréquentes chez les personnes atteintes de diabète que chez les autres. Le diabète est responsable de l'amputation d'un membre inférieur, en tout ou en partie, toutes les 30 secondes à travers le monde [109]. La prévention du pied diabétique passe par un certain nombre de bonnes pratiques : hygiène des pieds, des orteils et des ongles; contrôle et surveillance visuels réguliers des pieds; soins et traitement adaptés à la moindre blessure ou anomalie. En cas de pied infecté, il faut retrouver un diabète équilibré, arrêter de fumer (car le tabac a des effets sur la circulation sanguine), adapter une hygiène de vie alimentaire adaptée, avoir des chaussures adaptées à sa morphologie, aux conditions de marche et à l'état de santé de ses pieds (Tableau n° 6) [119].

Facteurs de risque de développement et de progression de la neuropathie	Facteurs de risque de développement du Pied Diabétique (1/2)	Facteurs de risque de développement du Pied Diabétique (2/2)
--	---	---

Mauvais équilibre glycémique	Mauvais équilibre glycémique	Chaussures inappropriées
DT2 méconnu	DT2 méconnu	Hygiène et soins des pieds défectueux
Tabac	Tabac	Déni de la situation
Alcoolisme	Alcoolisme	Manque d'éducation diabétique
Niveau socio-économique faible	Niveau socio-économique faible	Antécédent d'ulcération et d'amputation
Insuffisance rénale	Perte de sensation et de douleurs	Macroangiopathie distale
Grande taille	Vie solitaire	Diminution de la sensibilité aux vibrations
Artérite des membres inférieures	Manque de souplesse	

Tableau n° 6 : Facteurs de développement de la neuropathie et du pied diabétique [106].

- La Rétinopathie

La Rétinopathie Diabétique (RD) est une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets âgés de moins de 60 ans dans l'ensemble des pays industrialisés [106]. Environ une personne sur trois atteinte de diabète présente un degré quelconque de RD et une sur dix développera une forme de la maladie menaçant la vision. D'après les estimations de l'Association Internationale pour la Prévention de la Cécité (AIPC), 145 millions de personnes présentaient une forme quelconque de RD et 45 millions souffraient d'une RD menaçant leur vision en 2015 [109].

La RD peut rester silencieuse pendant de nombreuses années et les signes cliniques n'apparaissent qu'au stade des complications. L'examen ophtalmologique doit être complet, bilatéral et comparatif avec :

- Un interrogatoire (ancienneté et type de diabète, équilibre glycémique, équilibre tensionnel si HTA associée, signes fonctionnels oculaires).
- Un examen du segment antérieur à la lampe à fente.
- Une mesure de l'acuité visuelle de loin et de près.
- Une mesure du tonus oculaire.
- Un examen du fond d'oeil (FO) après dilatation pupillaire qui est l'examen clef du dépistage et de la surveillance réalisé par un ophtalmologiste. Les principales anomalies à chercher au FO d'un diabétique sont : des micro-anévrismes; des hémorragies rétinienne punctiformes, en flammèches ou en taches; des nodules

cotonneux; des anomalies micro-vasculaires intrarétiniennes; des anomalies du calibre veineux; des exsudats secs; des oedèmes musculaires diffus et/ou focal et des néovaisseaux (Figure n° 27) [106, 120].

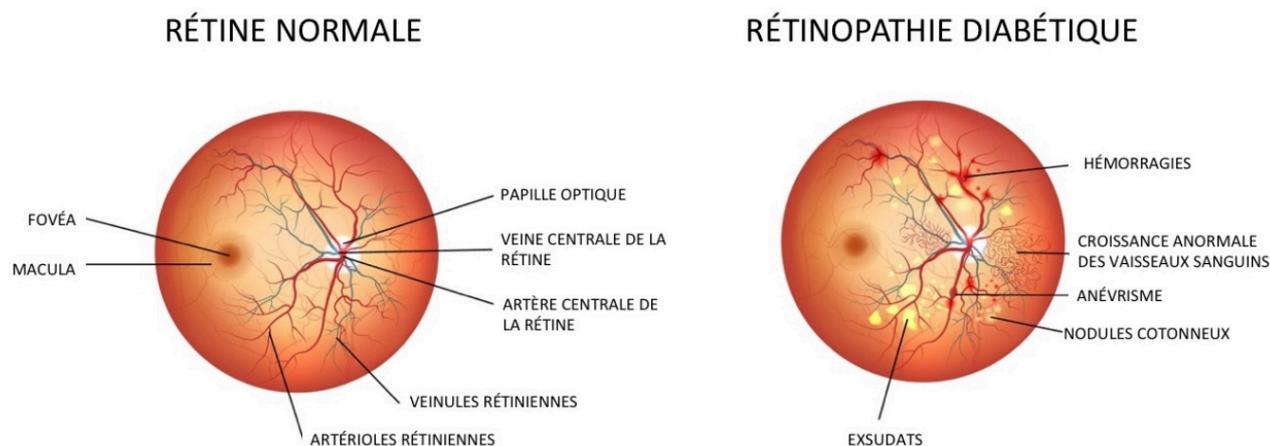


Figure n° 27 : Comparaison d'une rétine normale et des anomalies d'une RD [121].

Les traitements actuels reposent sur la surveillance glycémique ($HbA1C < 7\%$) avec un régime alimentaire adapté et l'équilibre de la pression artérielle ($PA < 130/70$ mmHG) ou avec des interventions locales, comme le laser, ou chirurgicales (Tableau n° 7) [106].

Type de rétinopathie diabétique	Traitement
RD non proliférante : Minime, modérée ou sévère sans facteurs d'aggravation	Surveillance
RD non proliférante sévère avec facteurs de risques d'aggravation ou RD proliférante	Panphotocoagulation rétinienne
RD proliférante compliquée : Détachement de rétine tractionnel Hémorragie intravitréenne	Chirurgie : Vitrectomie Surveillance puis vitrectomie dans un second temps si persistance de l'hémorragie
RD proliférante compliquée de glaucome néovasculaire.	Panphotocoagulation rétinienne en urgence

Tableau n° 7 : Traitements en fonction du type de rétinopathie diabétique [106].

- *La Néphropathie*

La Néphropathie Diabétique (ND) est la première cause de mise en dialyse dans les pays développés, avec une proportion qui augmente et un âge de survenue qui baisse. Elle

constituait 22 % des nouveaux cas d'insuffisance rénale chronique terminale en 2015 [122]. Près de 50 à 60 % des patients dialysés aux Etats Unis sont porteurs d'un diabète sucré [106]. L'étude AusDiab, menée auprès d'australien diabétiques, a montré qu'environ 20 à 40% des diabétiques DT2 atteints de microalbuminurie progressent en néphropathie manifeste et environ 20 % développeront une insuffisance rénale stade terminale [123].

La ND est définie classiquement :

- Soit par la présence d'une protéinurie permanente, encore appelée macroalbuminurie, caractérisée par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 300 mg/24h.
- Soit par l'association d'une protéinurie permanente et d'une altération de la fonction rénale marquée par une réduction du débit de filtration glomérulaire estimée par une mesure de la clairance de la créatinine ou calculé par une formule simplifiée MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) et une augmentation de la créatininémie [106].

Très schématiquement, la ND évolue en plusieurs phases dont la durée s'étale sur 10 à 20 ans [106]:

- Une phase cliniquement asymptomatique comportant une hyperfiltration glomérulaire puis une microalbuminurie.
- Une phase de protéinurie avec HTA, rétention sodée et altération modérée de la fonction rénale.
- Enfin, une phase d'insuffisance rénale chronique à marche rapide.

L'hyperglycémie induit une détérioration des petits vaisseaux au niveau des glomérules qui vont diminuer en nombre et en fonctionnalité, entraînant à terme le dysfonctionnement des reins. La ND et l'HTA s'autoaggravent mutuellement et majorant le risque cardiovasculaire global. Certains symptômes pourront s'observer en phase avancée tels que de la fatigue, une pâleur, de la faiblesse, une perte d'appétit ou de poids, des œdèmes plus ou moins généralisés et notamment des membres inférieurs ainsi que de potentiels démangeaisons et prurits [106].

Les principaux facteurs de risques sont une hyperglycémie, l'HTA, les dyslipidémies, l'obésité, le tabagisme qui sont des facteurs modifiables, ainsi que l'âge, le sexe et l'origine ethnique qui sont des facteurs non modifiables [123].

Une microalbuminurie positive et répétée indique une anomalie de la fonction rénale. Ce n'est pas nécessairement un signe de gravité, mais c'est un indicateur de risque de développer une maladie rénale chronique ou de maladies cardiovasculaires graves (angine de poitrine, infarctus, AVC...). Sa recherche est essentielle et doit être réalisée au moins une fois par an. Si cette présence se répète, les contrôles se renforceront avec un test de la microalbuminurie une ou plusieurs fois par an. Lorsque l'excrétion urinaire d'albumine atteint des niveaux détectables par de simples bandelettes urinaires, on parle de macroalbuminurie ou protéinurie. Le simple fait d'atteindre l'objectif de la pression artérielle et de l'hémoglobine glyquée (Hb1Ac) peut faire disparaître une microalbuminurie, surtout s'il s'agit d'un dépistage précoce [124].

II.5.2.2 - Complications macro-vasculaires

Les complications cardio-vasculaires représentent la principale cause de décès des patients atteints de DT2. Ils ont deux à trois fois plus de risques de développer des maladies cardiovasculaires que les autres [125]. La morbidité et la mortalité cardio-vasculaire sont multipliées par un facteur deux à trois chez l'homme et quatre à cinq chez la femme. Environ 20 % des AVC surviennent chez des personnes diabétiques [126]. La survenue de maladies coronariennes et des AVC est multipliée par deux et le risque d'insuffisance cardiaque de deux à huit chez des patients diabétiques [127].

Les complications macro-vasculaires comprennent :

- Les maladies coronaires, avec l'angine de poitrine et l'infarctus.
- L'HTA, qui est un facteur de risque important d'AVC, de rétinopathie, de cardiopathie mais aussi de néphropathie.
- Une Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) se traduisant par une obstruction des artères de la jambe et du pied. A terme, cela peut aller jusqu'à la gangrène et l'amputation. Il est nécessaire de faire une échographie Doppler des artères des membres inférieurs ainsi qu'une artériographie en prévention devant un tableau à risque [126].

Les mécanismes concourant à l'athérosclérose du diabétique sont les mêmes au niveau coronaire, cérébrales et des membres inférieurs bien que la glycémie semble jouer un rôle plus délétère pour les artères des jambes. Cela se traduit par des anomalies de la synthèse et/ou dégradation de l'oxyde nitrique au niveau des cellules endothéliales avec une augmentation de facteurs vasoconstricteurs, et par différentes altérations de signaux de

transduction aussi bien au niveau endothélial que musculaire lisse [106]. L'hyperglycémie peut entraîner une activité excessive du système de coagulation sanguine, ce qui augmente le risque de caillots sanguins [109].

On observe également un vieillissement accéléré de la paroi artérielle, l'artériosclérose, qui pourrait être liée à une glyco-oxydation de la MEC (Matrice Extra Cellulaire) avec des dépôts calciques plus ou moins étendus. Elle est fréquemment corrélée à l'AOMI, au risque d'amputation mais aussi à l'insuffisance rénale chronique [106]. En conséquence, ces plaques peuvent se rompre pour former des caillots qui finiront par boucher l'artère. La thrombose coronaire est la formation d'un caillot dans les artères qui irriguent le cœur et peut conduire à l'infarctus du myocarde. Si l'hypertension est permanente, le cœur travaille plus intensément et risque de s'hypertrophier et de se fatiguer. Avec une pression élevée, les artères subissent des contraintes mécaniques plus fortes et peuvent se rompre, entraînant par exemple un AVC à l'origine de graves complications allant jusqu'au décès [128].

Les facteurs de risques des complications macro-vasculaires sont répertoriés dans le tableau n° 8 suivant :

Facteurs de risques traditionnels	Facteurs de risques non traditionnels (1/2)	Facteurs de risques non traditionnels (2/2)
Dyslipidémie	Hyperinsulinisme et insulino-résistance	Facteurs thrombogènes
Hypertension	Hyperglycémie postprandiale	Inflammations et protéine C réactive (PCR)
Obésité	Excès de glucose	Dysfonction érectile
Obésité abdominale	Microalbuminurie	Génétique et épigénétique
Activité physique	Facteurs hématologiques	Homocystéine et vitamines
Tabac		

Tableau n° 8 : Facteurs de risque cardiovasculaire dans le diabète DT2 [127].

L'interaction complexe des facteurs de risque dans le DT2 rend nécessaire l'application d'une approche holistique à la gestion de cette maladie chronique. Un plan de soins complet doit donc inclure la prise en compte de tous les facteurs de risque cardiovasculaires, à savoir un contrôle glycémique optimal, le contrôle de l'hypertension

et de la dyslipidémie, l'arrêt du tabac et la perte de poids afin de réduire le risque cardiovasculaire [127].

II.6 - Physiopathologie du diabète

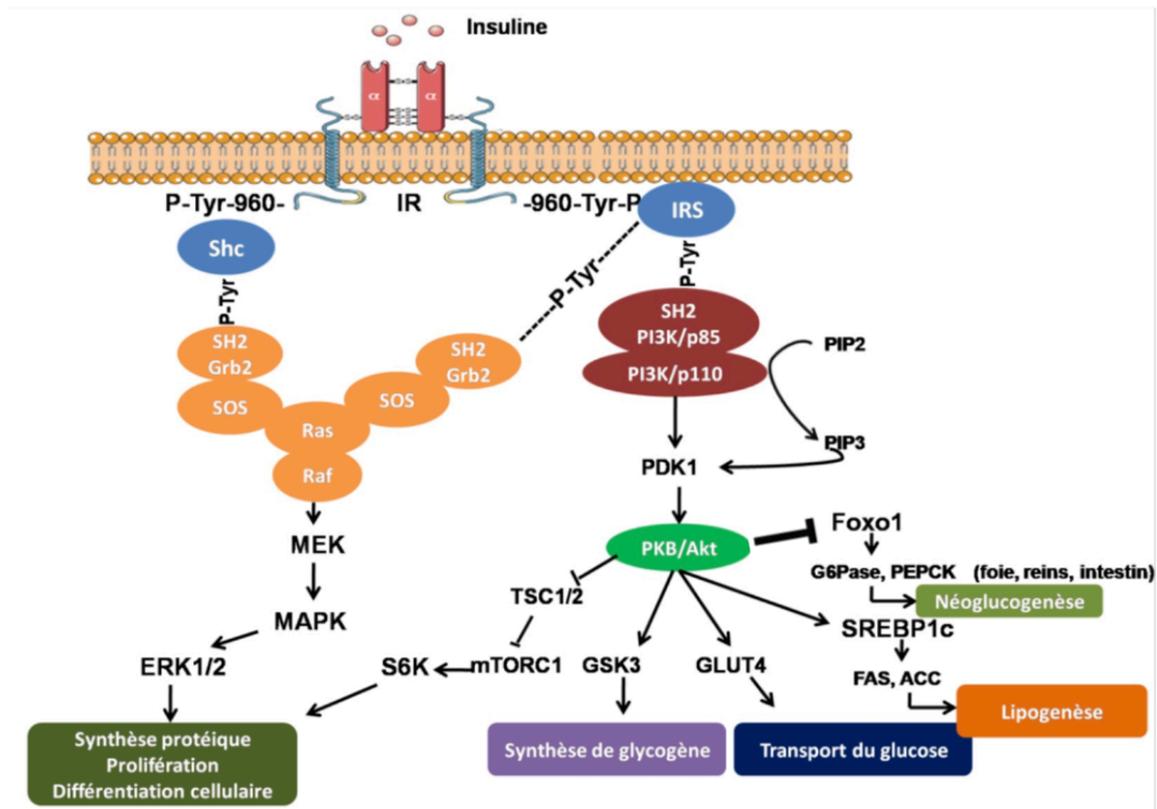
L'évolution vers le DT2 survient lorsque le pancréas n'arrive plus à sécréter des quantités suffisantes d'insuline pour compenser l'échec de sa signalisation sur les récepteurs des tissus cibles tels que le foie, le tissu adipeux, les muscles squelettiques et l'intestin. En effet, cette résistance force le pancréas à travailler davantage ce qui se traduit par une prolifération accrue des cellules β , une augmentation de la biosynthèse et de la sécrétion d'insuline afin de maintenir une glycémie normale jusqu'à ce qu'une défaillance apparaisse et que les quantités d'insuline ne soient plus adéquates aux besoins de l'organisme. L'hyperglycémie apparaît et c'est alors l'installation du diabète [106]. Afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques, nous allons développer au préalable la signalisation de l'insuline et ses effets biologiques.

II.6.1 - L'insuline et ses effets biologiques

L'insuline présente des effets multiples. En effet, elle agit sur le métabolisme :

- des lipides : elle inhibe la lipolyse et aide à réduire la libération d'acides gras libres (AGL) et de glycérol au niveau des adipocytes, et stimule au contraire leur recapture et leur estérification sous forme de triglycérides. Elle agit comme régulateur de la concentration des corps cétoniques circulant en diminuant leur libération par le tissu adipeux et en augmentant leur consommation au niveau musculaire.
- des glucides : elle favorise l'entrée du glucose dans les myocytes et adipocytes, elle augmente le stock de glycogène dans les myocytes et hépatocytes, et elle inhibe la néoglucogénèse au niveau hépatique.
- des protéines : elle apporte un effet anabolisant en stimulant la synthèse protéique au niveau musculaire et hépatique tout en inhibant le catabolisme protéique et la néoglucogénèse à partir d'acides aminés glucoformateurs.
- elle peut également exercer des effets trophiques sur certains tissus.
- c'est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme alors qu'il existe plusieurs hormones hyperglycémisantes (glucagon, cortisol, catécholamines) [129].

II.6.2 - Signalisation de l'insuline et effets métaboliques



II.6.2.1 - En condition normale

L'insuline commence son action en se liant à son récepteur spécifique IR (Insulin Receptor) à la surface des cellules insulino-sensibles (myocytes, adipocytes, hépatocytes, cellules β pancréatiques, entérocytes...). L'IR est une glycoprotéine appartenant à la famille des récepteurs à activité Tyrosine Kinase (TK). La fixation de l'insuline sur son récepteur entraîne une activation par phosphorylation de différents intermédiaires de signalisation cellulaire aboutissant à l'activation de protéines d'ancrage telles que les substrats des récepteurs d'insuline (IRS). Les IRS vont activer une enzyme, la PI3K (Phosphatidyl-Inositol 3 Kinase) qui va phosphoryler le PIP2 (Phosphatidyl Inositol-4,5-bisPhosphate) en PIP3 (Phosphatidyl Inositol-3,4,5-trisPhosphate). Ce dernier va activer l'enzyme PKD (Phosphatidyl Inositol-Dependant Kinase) à l'origine de l'activation de l'enzyme Akt (également appelée Protéine Kinase B) (Figure n° 28) [127-128, 130].

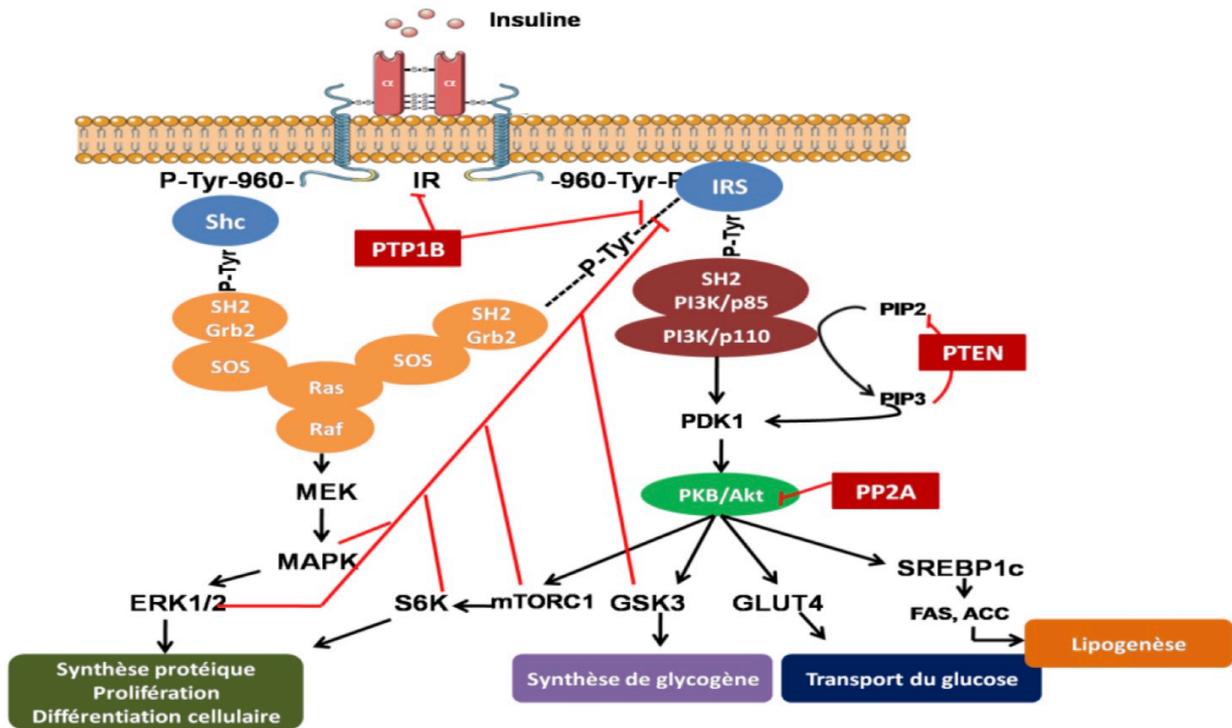
Figure n° 28 : Rappel des voies de signalisation de l'insuline [131].

L'enzyme Akt va alors phosphoryler différents substrats à l'origine des nombreux effets métaboliques de l'insuline :

- L'activation du substrat AS160 (Akt Substrate of 160 kDa) va permettre la translocation à la membrane plasmique du transporteur de glucose GLUT4 et la pénétration du glucose à l'intérieur des cellules notamment dans les myocytes et les adipocytes.
- L'activation de la NO synthase permettant une production d'oxyde nitrique à l'origine d'une action vasodilatatrice et régulatrice de la pression artérielle.
- L'inhibition de l'enzyme GSK3 (Glycogène Synthase 3 Kinase), ce qui induira la formation de glycogène notamment au niveau des myocytes.
- L'inhibition du facteur de transcription FoxO1 (Forkhead box O1) qui contrôle l'expression des enzymes néoglucogéniques telles que la PEPCK (PhosphoEnolPyruvateCarboxyKinase) et la G6Pase (Glucose-6-Phosphatase) à l'origine d'une diminution de la production de glucose endogène au niveau du foie, des reins et de l'intestin.
- L'inhibition du complexe TSC1/2 (Tuberous Sclerosis Complex 1/2) permet l'activation du complexe mTORC1/C2 (Mamalian Target of Rapamycin Complex 1 & 2) puis l'activation de S6K1 (Ribosomal Protein S6 Kinase) qui est une enzyme permettant la synthèse protéique (propriété anabolisante de l'insuline) mais aussi intervenant dans les processus de prolifération cellulaire.
- L'activation du facteur de transcription SREBP1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c) permet l'activation des enzymes lipogéniques FAS (Fatty Acid Synthase) et ACC (Acetyl-CoA Carboxylase) (Figure n° 28) [132-133].

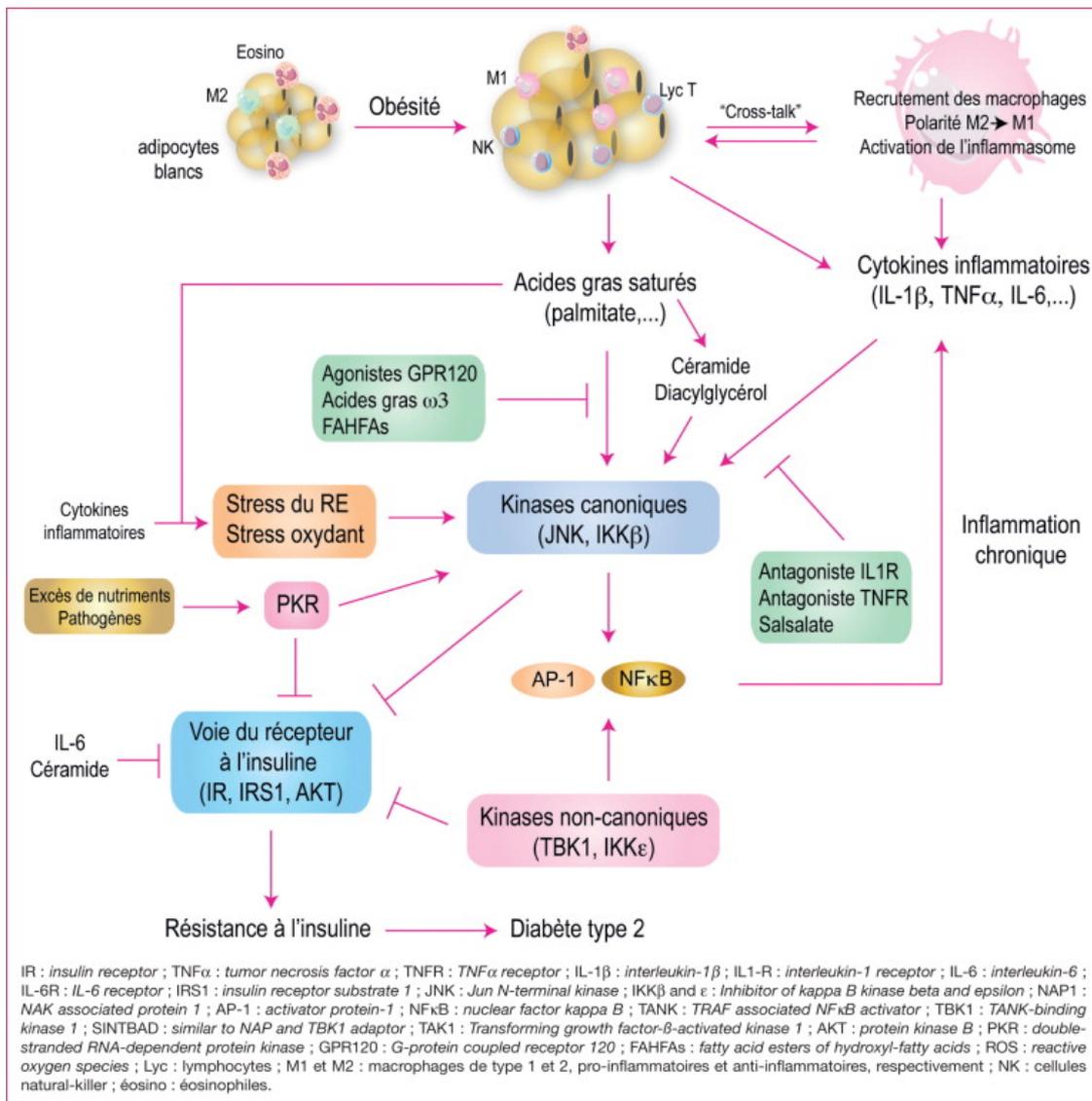
Parallèlement, la liaison de l'insuline à son récepteur IR active d'autres voies enzymatiques et notamment la voie des kinases du stress appelées MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) par différents intermédiaires. Les MAPK se divisent en trois familles : ERK1/2 (Extracellular signal Regulating Kinases 1 and 2), JNK (c-Jun N terminal Kinase) et p38 (Figure n° 28). Elles sont impliquées à la fois dans la croissance cellulaire mais également dans les voies du stress cellulaire [127-128, 130].

Afin de réguler la signalisation de l'insuline et d'atteindre un équilibre, il existe des voies d'inhibition et d'arrêt du signal de l'insuline, tels que des rétrocontrôles, à différents niveaux (Figure n° 29) :



- Les MAPK ont une activité sérine/thréonine kinase, à l'origine d'une phosphorylation de résidus sérine/thréonine des IRS, ce qui va limiter leur activation et ralentir la transduction du signal de l'insuline [130, 134].
- GSK3, mTORC1 et S6K1 sont des sérine/thréonine kinases et vont phosphoryler les résidus sérine/thréonine des IRS, aboutissant à une réduction de la transduction du signal de l'insuline [135].
- Il existe des phosphatases spécifiques qui vont déphosphoryler progressivement différents intermédiaires intervenant dans la signalisation de l'insuline et ainsi les inactiver. Il existe trois phosphatases principales : la PTP1B (Protéine Phosphatase 1B) qui déphosphoryle l'IR et les IRS; la PTEN (Phosphatase and TENSin homolog) qui déphosphoryle le PIP3; et la PP2A (Protéine Phosphatase 2A) qui déphosphorylent Akt [133, 136-137].
- Les PKC (Protéines Kinases C) sont des enzymes à activité sérine/thréonine kinase. PKC ζ est un membre particulier de cette famille qui peut réduire l'activation des IRS et d'Akt [138].
- En dehors de ces rétrocontrôles, l'ensemble ligand-récepteur insuline/IR est internalisé dans la cellule, une partie des IR étant dégradée, une autre étant recyclée et réutilisée.

Figure n° 29 : Rappel des voies de rétrocontrôles négatifs sur la signalisation de l'insuline [131].



L'activation de ces voies de rétrocontrôle permet un retour à l'équilibre, mais est aussi à l'origine de résistances à l'insuline lorsqu'elles sont sur-activées comme nous allons le voir par la suite.

II.6.2.2 - En condition pathologique

De nombreux facteurs peuvent influencer le développement du DT2 tels que les :

- Déterminants génétiques

La part du déterminisme génétique dans le DT2 est très importante puisque l'on estime que le risque de développer la maladie est de 30 % avec un parent atteint de DT2 et de 70 % si les deux parents le sont. Le taux de concordance entre jumeaux monozygotes est près de 90 %. Il existe des déterminants génétiques qui contrôlent le métabolisme énergétique, c'est à dire, en pratique, la plus ou moins grande susceptibilité à développer un excès

pondéral dans une situation nutritionnelle donnée, ces facteurs modulent ainsi l'insulinosensibilité. La recherche des mutations en cause est fondée sur la méthode des gènes candidats et le criblage du génome. Les résultats sont pour l'instant décevants, en effet, les régions du génome associées au DT2 varient selon les populations étudiées, ce qui souligne le caractère hétérogène de la maladie et de sa nature polygénique [106].

- Facteurs environnementaux

La relation entre l'obésité et la résistance à l'insuline est visible dans tous les groupes ethniques et dans toute la gamme de poids corporel. Elle est associée, dans 80 % des cas, au DT2 et est, elle-même, un facteur de majoration de l'insulinorésistance imposant au pancréas une hypersécrétion permanente d'insuline. Les dépôts de graisse centraux (intra-abdominaux) sont beaucoup plus fortement liés à la résistance à l'insuline, au DT2 et aux maladies cardiovasculaires, que les dépôts de graisse périphériques (fessier/sous-cutané) [139].

Les conditions de vie des sociétés actuelles, notamment les sociétés occidentales développées, favorisent l'insulinorésistance. L'urbanisation, la mécanisation du travail ainsi que celle des transports conduisent à une sédentarité croissante. Par le biais d'une réduction de l'activité physique, elles entraînent une diminution de la captation du glucose par les muscles et une résistance à l'action de l'insuline [106].

Une surcharge énergétique joue également un rôle causal important, avec un déséquilibre entre ingestion de nutriments et dépense énergétique. De plus, la qualité du régime alimentaire est très importante : les aliments à index glycémique (IG) élevé, la prise trop importante d'Acides Gras Saturés (AGS), le manque d'Acides Gras Mono-Insaturés (AGMI) et d'Acides Gras Poly-Insaturés (AGPI) ainsi qu'un apport pauvre en fibres majorent la survenue du dérèglement métabolique et de l'insulinorésistance [139-141].

- Déterminants Immunologiques

Dans les tissus périphériques, les conséquences métaboliques délétères de l'obésité résultent en partie d'une inflammation cellulaire provoquée par un excès de nutriments. L'excès d'adiposité viscérale s'accompagne d'une inflammation chronique de faible grade touchant le foie, le tissu adipeux, le muscle squelettique et le système vasculaire avec une augmentation des taux circulants de cytokines pro-inflammatoires en phase aiguë. Bien que ce processus inflammatoire soit initié par des mécanismes cellulaires autonomes, l'infiltration de cellules immunitaires telles que les macrophages, les cellules dendritiques

et les lymphocytes T dans des tissus métaboliques clés, génère un milieu inflammatoire qui perturbe davantage la transduction du signal des récepteurs de l'insuline [142-144].

II.6.2.2.1 - L'insulino-résistance

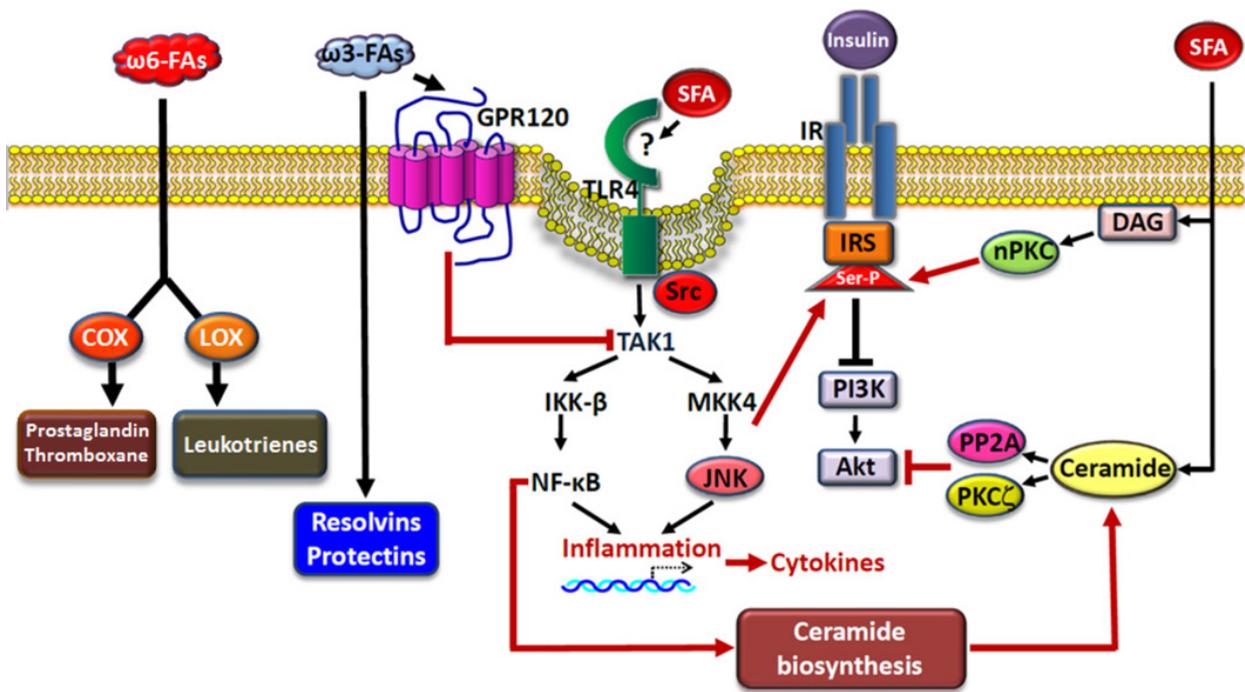
L'insulino-résistance est liée à des mécanismes complexes associant réaction inflammatoire, accumulation d'acides gras, stress oxydant, dysfonctionnement mitochondrial et modification du profil immunitaire.

II.6.2.2.1.A - Impact des nutriments

L'augmentation du flux de nutriments pourrait être un des événements initiateur de l'inflammation de bas grade. Une alimentation riche en graisses saturées peut altérer le microbiote intestinal autant qualitativement que quantitativement. En effet, les bactéries présentes dans ce cas (notamment les gram négatifs) libèrent dans le tube digestif des endotoxines comme les lipopolysaccharides (LPS) à l'origine d'une réaction immunitaire locale, en particulier des macrophages intestinaux. Ces derniers produisent alors des médiateurs pro-inflammatoires (cytokines). Ceux-ci déclenchent une inflammation locale et augmentent la perméabilité de la paroi intestinale. Les LPS peuvent alors traverser cette dernière, passer dans la circulation sanguine, et provoquer un phénomène inflammatoire dans d'autres tissus cibles, notamment les adipocytes. Les Acides Gras Saturés (AGSs) et les LPS possèdent un récepteur commun, le Toll Like Receptor 4 (TLR4), retrouvé à la surface des macrophages et des adipocytes et qui, une fois stimulé, va activer les kinases du stress MAPK, ainsi que des médiateurs de l'inflammation comme le NF- κ B. Il en résulte une perturbation de la transduction du signal de l'insuline (Figure n° 29) [145-148].

Les AGSs sont également à l'origine d'une accumulation de lipides intracellulaires comme le DiAcylGlycérol (DAG) et les céramides (Figure n° 30) :

- Les DAGs peuvent altérer la signalisation de l'insuline via l'activation de certaines PKCs. Celles-ci possèdent une activité sérine/thréonine kinase et vont phosphoryler des résidus sérine d'IRS, ralentissant la transduction du signal de l'insuline [149].
- Les céramides sont une famille de lipides structurellement complexe et hétérogène. Au sein de cette famille, seuls certains lipides auront un impact sur l'insulino-résistance (comme ceux dérivés de l'acide palmitique). Ils vont activer d'une part la phosphatase



PP2A qui va déphosphoryler Akt, et d'autre part certaines PKC (PKC ζ) qui, en se liant à Akt, l'empêche de participer à la transmission du signal de l'insuline [150].

Figure n° 30 : Effets des acides gras saturés SFA (Saturated Fatty Acids) sur l'inflammation et la résistance à l'insuline [151].

De plus, la stimulation des AGSs, via leurs récepteurs, va induire une augmentation de l'expression du NF- κ B qui est impliqué dans la biosynthèse des céramides, entretenant les perturbations métaboliques et immunologiques (Figure n° 30) [150].

II.6.2.2.1.B - Les ROS (Reactive Oxygen Species)

L'hyperglycémie et l'apport excessif de graisses saturées peuvent être responsables d'un stress du Réticulum Endoplasmique (RE) et d'une production accrue de ROS au niveau mitochondrial. En effet, l'excès d'énergie résultant de ces apports excessifs induit une hyperpolarisation anormale de la membrane mitochondriale aboutissant à une production accrue de ROS. Ces derniers vont activer de nombreuses kinases du stress MAPK et des médiateurs de l'inflammation comme le NF- κ B et d'autres cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6, IL-1 β) qui vont perturber la transduction du signal de l'insuline. Ils peuvent également induire des dommages cellulaires fonctionnels, voir l'apoptose [147, 152-153].

II.6.2.2.1.C - Les principaux médiateurs de l'inflammation

- *Le NF-κB (Nuclear Factor-kappa B)*

Le facteur nucléaire-κB (NF-κB) représente une famille de facteurs de transcription inductibles, qui régule un large éventail de gènes impliqués dans différents processus des réponses immunitaires et inflammatoires. Il semble jouer un rôle très important dans la genèse et l'entretien de l'inflammation pouvant induire une perturbation de la signalisation de l'insuline. Il est responsable de l'augmentation transcriptionnelle de cytokines pro-inflammatoires (TNFα, IL-6, IL-1β...), du recrutement et de l'adhérence des cellules du système immunitaire comme les cellules dendritiques, les macrophages, les polynucléaires et les lymphocytes T. Il module également le phénotypage de ces dernières vers un profil plus inflammatoire. En outre, il intervient dans la prolifération cellulaire et l'apoptose (Figure n° 31) [147].

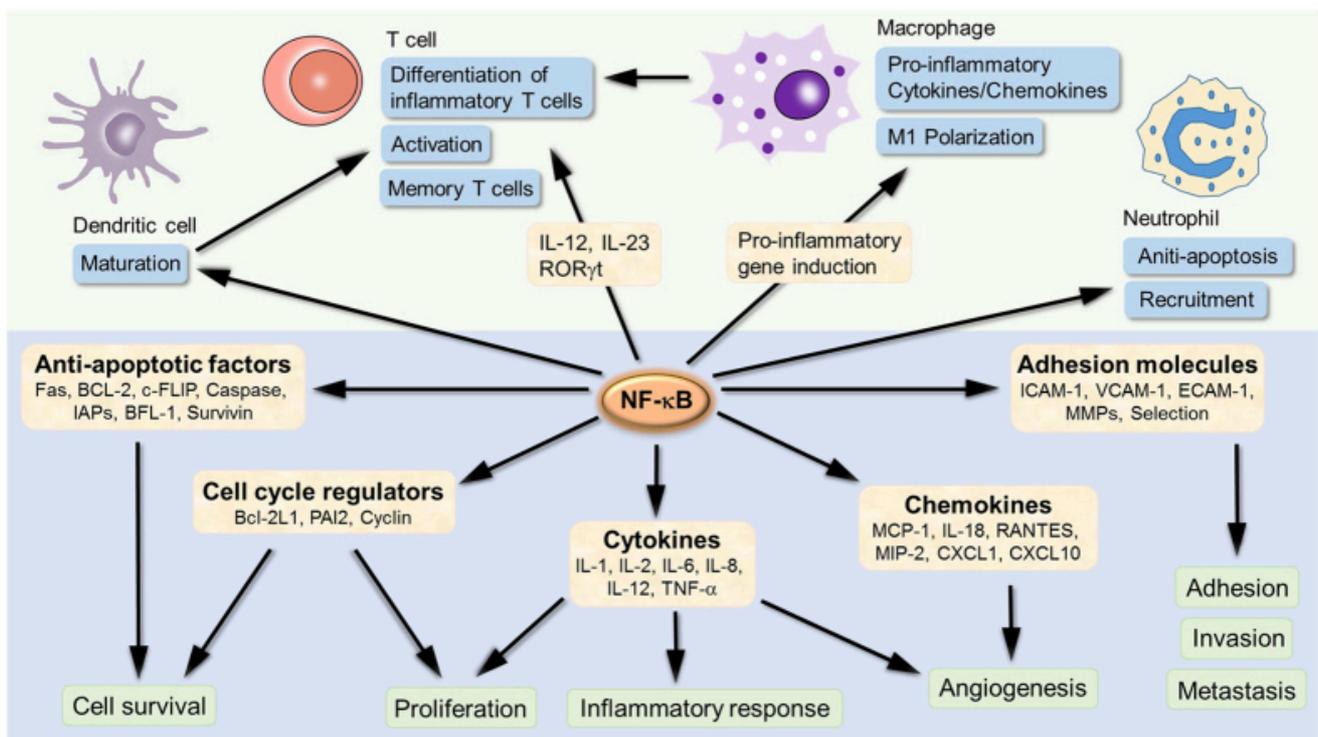


Figure n° 31 : Impact du NF-κB au niveau cellulaire [147].

- *Le TNFα (Tumor Necrosis Factor α)*

Le TNFα fait parti d'un groupe de cytokines impliquées dans les mécanismes inflammatoires aigus et chroniques. Il est notamment sécrété par les cellules de l'immunité comme les macrophages. Lorsqu'il est sécrété en excès, il peut induire une perturbation de la transduction du signal de l'insuline à travers différents mécanismes :

- Il active certaines kinases perturbant la signalisation de l'insuline telles que la S6K, les MAPK et PKC.
- Il peut activer le NF- κ B à l'origine d'un entretien de l'inflammation présente.
- Il active l'expression du suppresseur de la cytokine de signalisation 3 (SOCS3) à l'origine d'une perturbation de la signalisation de l'insuline en augmentant la dégradation des IRSs.
- Il inhibe la lipogénèse et stimule la lipolyse à l'origine d'une augmentation du flux d'acides gras libres qui vont eux-mêmes activer les macrophages présents, libérant davantage de TNF α , tel un mécanisme auto-entretenu.
- Il inhibe également la synthèse de la lipoprotéine lipase (LPL), ce qui pourrait contribuer à une hypertriglycéridémie perturbant la signalisation de l'insuline [147, 154-155].

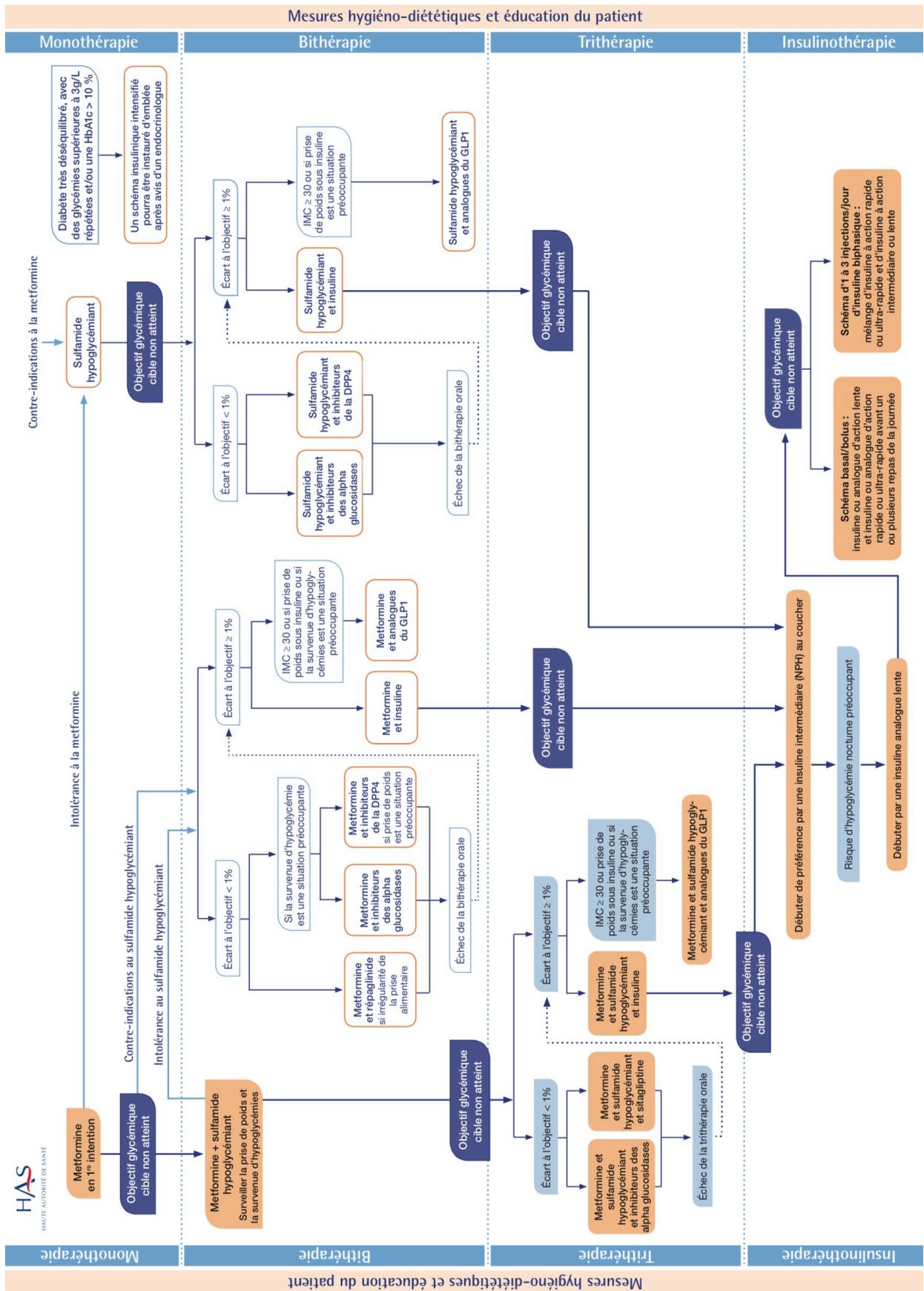
II.6.2.2.1.D - Impact des cellules du système immunitaire

- *Les macrophages* [147-148]

Les macrophages sont classés en deux sous-types très distincts : M1 et M2. Les M1 sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α et l'IL-6, produisent des iNOS (inducible Nitric Oxyde Synthase) et des ROS. Les M2 produisent des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et de l'arginase-1 (intervenant dans le blocage des iNOS) et sont associés à la réparation tissulaire.

L'accumulation de graisses, l'apport excessif de graisses saturées, l'accumulation de LPS, ainsi que l'activation du NF- κ B, provoquent un changement du phénotypage des macrophages dans le TA, avec une orientation des M2 vers M1, entraînant une augmentation des niveaux de cytokines pro-inflammatoires et de ROS participant à perturber la transduction du signal de l'insuline. Par ailleurs, la perte de certains effets bénéfiques associés aux macrophages M2 pourrait également contribuer à la détérioration métabolique et sécrétoire des adipocytes ainsi qu'à une altération de la réparation tissulaire et de l'angiogénèse du TA.

Il convient également de rajouter que les adipocytes et les macrophages résidents du TA produisent des chimiokines qui sont des cytokines chimiotactiques jouant un rôle d'attraction des cellules immunitaires circulantes. Certaines chimiokines, comme le MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) et le MIP2 (Macrophage Inflammatory



Protein 2), vont attirer les monocytes circulants, lesquels vont pénétrer le TA et se

différencier en macrophages. Dans un milieu métabolique perturbé, les macrophages vont s'orienter vers le profil M1, entretenant ce statut inflammatoire. Ces effets peuvent également s'observer dans d'autres tissus, comme le foie et le muscle squelettique.

Chez un individu obèse, le TA subit une expansion importante, résultant principalement de l'augmentation de la taille des adipocytes, c'est l'hypertrophie adipocytaire. Bien que tous les individus obèses subissent cette expansion du TA, elle n'est pas nécessairement associée à des désordres pathologiques. Les adipocytes peuvent devenir tellement larges que cela peut induire une raréfaction des capillaires sanguins, créant des zones de microhypoxie dans le TA. La réduction du flux sanguin dans le TA obèse contribue à la nécrose des adipocytes par ischémie induisant ainsi un recrutement et une prolifération des macrophages, participant à maintenir les désordres métaboliques [157].

- *Les Lymphocytes*

L'accumulation de graisses, l'apport excessif de graisses saturées, l'accumulation de LPS ainsi que l'activation du NF- κ B provoquent également un changement du phénotypage des lymphocytes dans le TA. Il existe différents sous types de lymphocytes, notamment les lymphocytes Th1 et Th2 : les Th2 produisent les cytokines IL-5 et IL-13 qui permettent le recrutement et la polarisation des monocytes en macrophages M2 [158]. Il a été mis en évidence que les lymphocytes Th2 sont essentiels à l'homéostasie du TA, mais que leur nombre diminue dans le TA obèse [159]. Il y a en revanche une accumulation de Th1 dans ce dernier, principalement dans le TA viscéral. Ils sécrètent de l'interféron gamma (IFN- γ) qui jouent un rôle important dans l'insulinorésistance en activant les macrophages en M1, entretenant un statut inflammatoire [147-148].

La figure n° 32 est un résumé des mécanismes centraux de l'inflammation de bas grade dans la genèse de l'insulinorésistance. Il est observé que l'inflammation métabolique est provoquée par une surcharge métabolique entre une hypertrophie adipocytaire et un recrutement marqué de cellules immunitaires, notamment les lymphocytes et macrophages, avec une polarisation des macrophages M2 anti-inflammatoires vers les macrophages M1 pro-inflammatoires, sécrétant des cytokines inflammatoires (TNF α , IL-6, IL-1 β ..). Ces cytokines, les AGSs, les DAGs et les céramides, ainsi que le stress oxydant, vont activer les kinases canoniques (JNK, IKK β) induisant une activation du NF- κ B qui stimulera davantage la production de médiateurs de l'inflammation, et

entretiendra ce déséquilibre. Il en résultera une perturbation de la signalisation de l'insuline.

Figure n° 32 : Résumé des mécanismes centraux de l'inflammation de bas grade dans la genèse de l'insulinorésistance [156].

II.6.2.2.1.E - Les adipokines : l'adiponectine, la leptine et la résistine

- *L'adiponectine*

L'adiponectine est une adipokine qui est spécifiquement et abondamment exprimée dans le TA et sensibilise directement le corps à l'insuline. Il existe deux types de récepteurs à l'adiponectine : AdipoR1 (ubiquitaire mais est très exprimé dans le muscle squelettique) et AdipoR2 (notamment au niveau hépatique) dont les ligands respectifs sont l'AMPK et le PPAR γ .

Elle intervient dans différentes régulations :

- L'adiponectine augmente l'oxydation des acides gras au niveau musculaire et hépatique via l'activation de l'AMPK. Ainsi, elle évite l'accumulation cellulaire de dérivés lipidiques pouvant perturber la signalisation de l'insuline. L'oxydation des acides gras dépend également de l'activation du PPAR α , entraînant une diminution de la teneur en triglycérides dans le foie et le muscle squelettique. Ces différents mécanismes participent à une augmentation coordonnée de la sensibilité à l'insuline [160-162].
- Au niveau du foie, elle participe à l'homéostasie du glucose principalement via la diminution de l'expression des gènes néoglucogéniques (FoxO1) ainsi que par l'inhibition des enzymes néoglucogéniques (G6P et PEPCK), notamment par l'activation de l'AMPK [163-165].
- Au niveau musculaire, elle favorise la capture du glucose en augmentant l'expression et la migration de GLUT4 vers la membrane, probablement par un mécanisme commun à l'insuline, via la phosphorylation de l'AS160 [166].
- Au niveau hypothalamique, elle active l'AMPK et stimule l'appétit.
- L'adiponectine possède également des effets anti-inflammatoires qui contribuent à son rôle protecteur contre le stress métabolique lié à l'obésité, via des régulations du TNF α [167].

Il a été observé que chez les individus obèses, l'expression de l'adiponectine dans le TA est plus faible que chez les individus minces. L'obésité diminue non seulement ses taux plasmatiques, mais aussi l'expression de ses récepteurs, réduisant sa sensibilité et conduisant ainsi à une résistance à l'insuline, qui à son tour aggrave l'hyperinsulinémie, créant ainsi un cercle vicieux [168]. Des taux plus élevés d'adiponectine sont associés à un risque de diabète faible [169].

- *La leptine*

La leptine, autre adipokine sécrétée par le TA, est une hormone liporégulatrice et permet le stockage dans les adipocytes des acides gras non consommés suite à une prise alimentaire. Elle régule le métabolisme énergétique et favorise la satiété par activation de la voie anorexigène qui coupe la faim, et par inhibition de la voie orexigène qui stimule l'appétit [170-171].

La leptine potentialise le transport du glucose dans le muscle squelettique par un mécanisme en parti dépendant de l'AMPK. Il s'en suit une activation de la voie IRS1/PI3K/Akt avec une augmentation de la migration vers la membrane de GLUT4 afin de favoriser l'entrée du glucose, mécanisme commun à celui de l'insuline [172].

La leptine régule la lipogenèse hépatique en inhibant des facteurs de transcription lipogéniques comme le SREBP1c, en supprimant l'expression d'enzymes clés dans la voie de synthèse des acides gras et en stimulant au contraire leur oxydation [173].

Les niveaux plasmatiques de leptine étant proportionnels à la quantité de masse grasse, l'obésité est caractérisée par des niveaux plasmatiques de leptine élevés et dont l'efficacité est moindre. Ce phénomène appelé résistance à la leptine, est responsable en grande partie des dérégulations physiologiques caractéristiques de l'obésité, du développement d'une résistance à l'insuline et de pathologies associées comme le DT2. Il en résulte une diminution de l'efficacité du transport de la leptine à travers la BHE, réduisant l'action biologique de la leptine au niveau central et se traduisant par une augmentation de l'appétit. Dans les stades avancés de l'obésité, l'expression hypothalamique du récepteur à la leptine est diminuée [174-176].

L'inflammation métabolique revêt une grande importance dans la pathogénie du syndrome métabolique et dans la résistance des tissus cibles à l'insuline. La leptine est

structurellement proche de certaines cytokines inflammatoires et peut intervenir dans les processus inflammatoires. Dans le cas de la résistance à la leptine associée à l'obésité, son incapacité à induire ses effets liporégulateurs participe au stockage des triglycérides dans les tissus non adipocytaires induisant une lipotoxicité au niveau de tissus périphériques comme le foie, les muscles squelettiques et cardiaques, le pancréas. Il en résulte une perturbation dans la signalisation de l'insuline se traduisant par des altérations des fonctions de ces tissus, des difficultés de captation du sucres par les cellules cibles et des troubles de la régulation de l'appétit au niveau hypothalamique [177-178].

- *La résistine*

L'administration de résistine (une autre adipokine) recombinante à des souris normales induit une résistance à l'insuline [179-182].

Chez l'homme, elle est produite principalement par les macrophages et moins par les adipocytes comme chez la souris. Des débats sont en cours sur son rôle exact dans l'obésité, la sensibilité à l'insuline et le développement du DT2. Cependant, des études épidémiologiques ont associé une résistine circulante élevée à un risque accru de DT2, et à la présence de marqueurs inflammatoires, d'infarctus du myocarde et d'athérosclérose [183-186].

II.6.2.2.1.F - Métabolisme lipidique

Certains stimuli inflammatoires influencent le métabolisme des lipides dans le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux en agissant à la fois sur les cellules du parenchyme et les cellules immunes résidentes.

La figure n° 33 illustre cette modification du métabolisme lipidique. Sous l'effet de médiateurs de l'inflammation (LPS, AGSs, TNF α , IL-1 β), une hydrolyse accrue est observée dans le foie, le TA et le muscle squelettique. Au niveau hépatique, il est observé une augmentation de la biosynthèse des acides gras ainsi que du cholestérol avec une augmentation des cholestérols LDL et VLDL et une diminution du cholestérol HDL. Une diminution de l'oxydation des acides gras dans le foie et dans le muscle squelettique est également observée se traduisant par une accumulation de dérivés lipidiques localement comme les triglycérides et les céramides, ainsi qu'une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase au niveau adipocytaire [150]. Ces différentes modifications du profil lipidique peuvent participer à réduire la transduction du signal de l'insuline (comme vu précédemment dans la figure n° 30) ainsi qu'au développement des complications macrovasculaires associées au DT2.

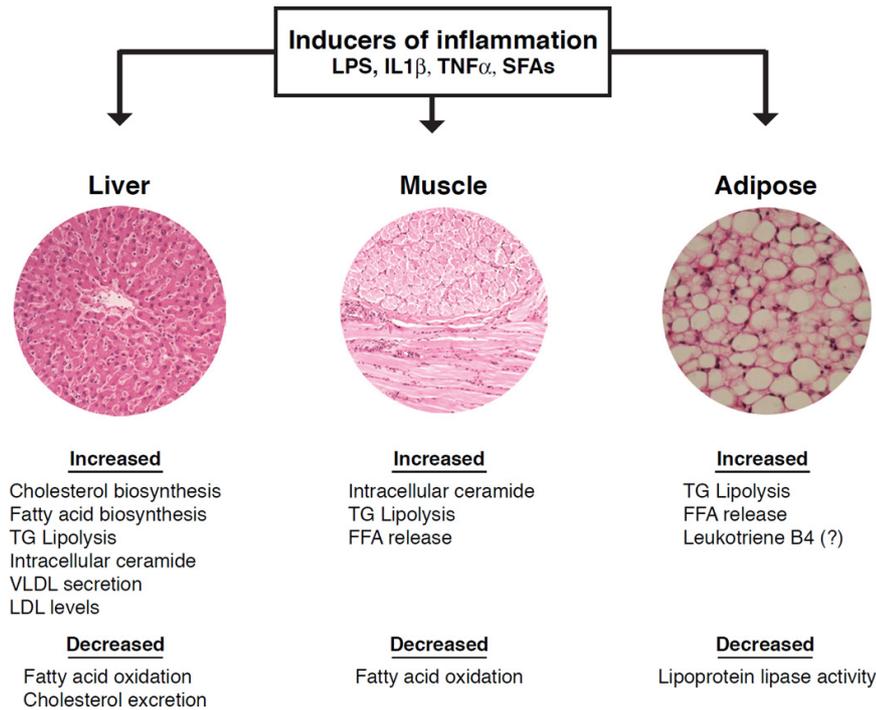


Figure n° 33 : Résumé de l'impact de l'inflammation sur le métabolisme des lipides [150].

Des anomalies de l'absorption des nutriments participeraient au développement de l'hyperglycémie et des dyslipidémies associées au diabète. En effet, certains auteurs suggèrent que l'intestin serait un organe pouvant participer au développement de la résistance à l'insuline et ainsi contribuer à l'établissement de l'hyperglycémie et de la dyslipidémie observés chez les sujets obèses et/ou diabétiques [187-188]. On observe notamment une augmentation de la lipogenèse *de novo* intestinale et de la synthèse *de novo* du cholestérol [189], une augmentation de l'absorption du cholestérol via une augmentation de ses transporteurs [190], une augmentation de la production de chylomicrons, contribuant à l'hyperlipidémie postprandiale observée chez les diabétiques DT2 [188, 191]. Cependant, de nombreux travaux sont nécessaires dans l'étude de la résistance à l'insuline dans l'intestin et ses potentielles répercussions sur l'organisme, afin de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu.

II.6.2.2.2 - Défaillance de l'insulinosécrétion

Chez les sujets dont la tolérance au glucose est normale ou peu altérée, jusqu'à une valeur de 1,30 g/l, l'insulinémie croît avec la glycémie. Au-delà de cette valeur, l'insulinosécrétion diminue, même si la glycémie augmente. Ce seuil de transition marque

l'incapacité de la cellule β à s'adapter à l'hyperglycémie, ce qui est le cas dans le diabète (Figure n° 34) [192].

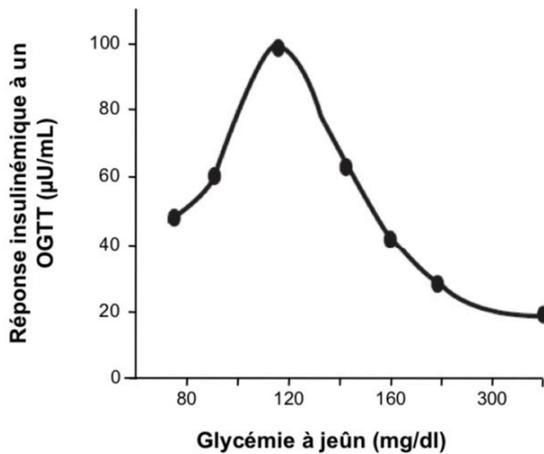


Figure n° 34 : Courbe de Starling de la sécrétion d'insuline. Réponse insulémique moyenne à une hyperglycémie orale OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) [192].

Au cours de l'insulinorésistance, la fonction cellulaire pancréatique est significativement augmentée afin d'ajuster la glycémie. Puis, une anomalie non plus quantitative mais qualitative s'observe : lors de l'hyperglycémie provoquée par voie veineuse, la décharge d'insuline des 10 premières minutes est altérée. Le stimulus physiologique de la libération de l'insuline n'est plus reconnu par la cellule β , ni par la cellule α , qui ne diminue plus sa production de glucagon quand la glycémie s'élève [193]. De plus, d'après les données d'UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group), la capacité résiduelle d'insulinosécrétion est réduite de 50 % en moyenne par rapport aux valeurs théoriques lors de la découverte d'un DT2 et s'abaisse de 15 % après un suivi de 6 ans avec une décroissance linéaire [106, 194].

Ensuite, une réduction progressive de la production d'insuline va apparaître engendrant une hyperglycémie responsable d'une glucotoxicité : les îlots pancréatiques diabétiques sont caractérisés par une diminution de l'insulinosécrétion induite par le glucose, un changement dans l'activité mitochondriale de la cellule aboutissant à une oxydation accrue des cellules β et finalement à une défaillance fonctionnelle [106].

Parallèlement, les taux élevés d'acides gras circulants sont responsables d'une lipotoxicité avec une accumulation intracytosolique de dérivés lipidiques comme les céramides et TGs. Finalement, on observe une « Glucolipotoxicité » : les acides gras sont métabolisés en acyl-CoAs dans la cellule β , vont pénétrer les mitochondries via le transporteur CPT-1 et subir la β -oxydation. Or, l'excès de glucose est métabolisé en Acétyl CoA dont une partie est transformé en Malonyl CoA qui est un inhibiteur allostérique du récepteur

CPT-1, bloquant ainsi la β -oxydation et favorisant l'accumulation de dérivés lipidiques qui participent à altérer la production de l'insuline, à réduire sa signalisation et pouvant être à l'origine de l'apoptose des cellules β [195]. D'autres réactions métaboliques toxiques pour la cellule peuvent apparaître suite à l'hyperglycémie. La sécrétion, par les cellules β surstimulées, de protéine amyloïde insulaire (hIAP, human Islet Amyloid Protein) conduirait à des dépôts fibrillaires d'amylose, à l'origine d'effets cytotoxiques [196]. Le stress oxydatif, le stress du RE, l'activation de la voie des glucosamines, les phénomènes de glycation, l'activation des voies inflammatoires peuvent conduire à la défaillance des cellules β et à leurs apoptoses [197].

II.7 - Prise en charge thérapeutique

La prise en charge du DT2 doit être précoce et globale. Les objectifs généraux sont de maintenir la glycémie à des taux aussi proches que possible de la normale et d'éviter l'apparition ou la progression de complications dégénératives en agissant à la fois sur l'hyperglycémie et sur les facteurs de risques associés (Figure n° 35) [106].

Figure n° 35 : Algorithme thérapeutique du Diabète de type 2 DT2 d'après la HAS [198].

Les mesures hygiéno-diététiques restent l'une des bases fondamentales de la prise en charge des états diabétiques, qu'ils soient d'ailleurs de type 1 ou 2 [199]. Ainsi, elles ont pour but de réduire l'insulinorésistance, de sauvegarder l'insulinosécrétion résiduelle, de réduire les perturbations glycémiques, lipidiques et tensionnelles et d'éviter que la pathologie ne se complique davantage. A titre d'exemple, plusieurs études de prévention indiquent une diminution de moitié du risque de conversion d'une intolérance au glucose en diabète, grâce à des mesures hygiéno-diététiques combinant un régime de restriction calorique et une activité physique. Ces résultats encourageants ont été obtenus avec une perte de poids modérée de 4 à 6 kg et sont supérieurs à ceux observés lors d'essais conduits avec des médicaments comme l'acarbose et la metformine [200].

II.7.1 - Objectifs et mise en pratique des mesures hygiéno-diététiques

En cas de diabète, il faut réduire l'hyperglycémie chronique, mesurée de manière globale par l'HbA1c, laquelle intègre à la fois l'élévation de glycémie à jeun et les excursions glycémiques postprandiales [106].

Aujourd'hui, il est clairement démontré que l'activité physique, la perte de poids, les régimes de restriction hypocalorique entraînent une augmentation de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et une diminution de la production hépatique de glucose.

L'UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group) a indiqué que dans le DT2 les risques d'infarctus du myocarde et de complications micro-vasculaires diminuent respectivement de 14 et 37 % pour toute baisse de 1 % de l'HbA1c [201].

L'UKPDS a indiqué, dans une autre étude, qu'une baisse de 2 points en pourcentage d'HbA1c (de 9 à 7 %) est observée sur une période de 3 mois avec un simple régime (1361Kcal) [202]. Cependant, ces recommandations sont difficiles à mettre en place par le patient, au début mais également sur la durée.

Chez les diabétiques DT2 qui nécessitent un traitement insulinaire, la mise en route du traitement conduit fréquemment à une prise de poids supplémentaire chez des personnes déjà en surpoids. En effet, une baisse moyenne d'1 % de l'HbA1c entraîne une prise de poids moyenne de 2 kg pouvant ainsi engendrer une spirale négative (augmentation des doses d'insuline/prise de poids pour atteindre un équilibre glycémique). Les mesures hygiéno-diététiques ont naturellement une place très importante dans ce type de schéma [106].

Dans le DT2, ce sont les glycémies postprandiales qui se détériorent en premier, alors que la glycémie à jeun ne se dégrade que dans un second temps. Ainsi, les glycémies postprandiales doivent être contrôlées chez tous les diabétiques. Le but étant de limiter les fluctuations glycémiques excessives pendant et en dehors du repas, afin d'éviter la survenue de complications [106, 203].

II.7.1.1 - Contrôler la nature et la quantité des hydrates de carbone

La quantité de glucides ingérés à chaque repas doit être contrôlée suivant le schéma suivant : 10 à 20 % au petit déjeuner et 40 à 45 % pour les repas du midi et du soir. Ils représentent 40 à 50 % de l'apport calorique total avec une moyenne souhaitable de 45 % [106].

La nature des glucides est très importante. Pour cela, l'index glycémique (IG) reste à ce jour l'indice de référence pour mesurer le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment ou d'un repas glucidique par rapport à un standard qui correspond à une charge orale de 50 g de glucides sous forme de pain blanc [106]. Plus un aliment a un IG élevé, plus il fait monter la glycémie et plus l'insuline sera libérée. A plus ou moins long terme, la consommation d'aliments qui ont un IG élevé peut conduire à une perte de sensibilité de l'insuline par ses tissus cibles. Ainsi, les aliments peuvent être classés en fonction de leurs IG (Tableau n° 9) [204]. La consommation d'aliments à IG élevé ne doit pas être interdite pour autant, mais il est préférable de rester dans des limites raisonnables.

Aliments riches en glucides	IG	Céréales du petit-déjeuner	IG	Fruits et produits à base de fruits	IG	Légumes	IG
Pain de blé blanc *	75 ± 2	Flocons de maïs	81 ± 6	Pomme crue †	36 ± 2	Pomme de terre bouillie	78 ± 4
Blé entier / pain complet	74 ± 2	Biscuits de flocons de blé	69 ± 2	Orange crue †	43 ± 3	Pomme de terre, purée instantanée	87 ± 3
Pain aux grains spéciaux	53 ± 2	Porridge flocons d'avoine	55 ± 2	Banane crue †	51 ± 3	Pommes de terre, frites	63 ± 5
Pain de blé sans levain	70 ± 5	Bouillie d'avoine instantanée	79 ± 3	Ananas cru	59 ± 8	Carottes bouillies	39 ± 4
Blé roti	62 ± 3	Bouillie de riz / congee	78 ± 9	Mangue crue †	51 ± 5	Patate douce bouillie	63 ± 6
Chapatti	52 ± 4	Bouillie de mil	67 ± 5	Pastèque crue	76 ± 4	Citrouille bouillie	64 ± 7
Tortilla de maïs	46 ± 4	Muesli	57 ± 2	Dates brutes	42 ± 4	Banane plantain / verte	55 ± 6
Riz blanc bouilli *	73 ± 4			Pêches en conserve †	43 ± 5	Taro bouilli	53 ± 2
Riz brun, bouilli	68 ± 4			Confiture de fraises / gelée	49 ± 3	Soupe aux légumes	48 ± 5
Orge	28 ± 2			Jus de pomme	41 ± 2		
Maïs sucré	52 ± 5			Jus d'orange	50 ± 2		

Spaghetti blanche	49 ± 2						
Spaghetti complète	48 ± 5						
Nouilles de riz †	53 ± 7						
Nouilles udon	55 ± 7						
Couscous †	65 ± 4						

Produits laitiers	IG	Légumineuses	IG	Produits de snack	IG	Sucres	IG
Lait entier	39 ± 3	Pois chiches	28 ± 9	Chocolat	40 ± 3	Fructose	15 ± 4
Lait, écrémé	37 ± 4	Haricots rouges	24 ± 4	Pop corn	65 ± 5	Saccharose	65 ± 4
Crème glacée	51 ± 3	Lentilles	32 ± 5	Chips de pommes de terre	56 ± 3	Glucose	103 ± 3
Yaourt aux fruits	41 ± 2	Graines de soja	16 ± 1	Boisson gazeuse / soda	59 ± 3	Mon chéri®	61 ± 3
Lait de soja	34 ± 4			Biscuits de Riz / Chips	87 ± 2		
Riz au lait	86 ± 7						

Les données sont des moyennes ± SEM (erreur standard de la moyenne). * Les variétés à faible IG ont également été identifiées. † Moyenne de toutes les données disponibles.

Tableau n° 9 : IG moyen de 62 aliments courants issus de multiples études menées par différents laboratoires d'après une recherche documentaire dans MEDLINE de janvier 1981 à décembre 2007 [205].

Les recommandations classiques pour limiter les hyperglycémies postprandiales consistent à :

- Réduire les aliments dont l'IG est élevé : viennoiseries, confiseries, pâtisseries, pain blanc, galettes de riz soufflé, céréales comme le riz à cuisson rapide, céréales du petit déjeuner type « corn flakes » ...
- Privilégier ceux dont l'IG est bas : les légumes, les fruits à raison d'un par repas, le quinoa, le sarrasin, l'orge, l'avoine, la patate douce, les lentilles, les pois chiches, les graines de soja...

De plus, les sucres d'absorption rapide doivent être évités en raison de leur caractère hyperglycémiant, mais aussi du fait qu'ils apportent une quantité non négligeable de calories pour un petit volume. La consommation de fruits est autorisée mais limitée à 1 par repas en privilégiant les pommes, les poires, les pamplemousses, les oranges et en limitant les bananes, les melons, les ananas. Il est conseillé de les consommer sous leur forme solide plutôt que liquide : le pamplemousse à un IG de 25, alors que le jus sans sucre ajouté a un IG de 48, pareil pour l'orange et la pomme dans des proportions différentes (Tableau n° 9) [204].

On sait que les IG définis pour un aliment peuvent varier sous l'influence de divers facteurs : la cuisson, l'ébullition, le broyage, la réduction en purée ou en compote. De manière générale, tous les procédés susceptibles d'entraîner une dégradation mécanique ou thermique des aliments à l'origine d'une augmentation du pouvoir hyperglycémiant comme les purées industrielles, les snacks apéritifs ou encore les corn flakes, peuvent faire varier l'IG [106].

D'autres procédés industriels visent à réduire le pouvoir hyperglycémiant des aliments en remplaçant une partie des hydrates de carbone naturels (sucres simples, oligosaccharides, polysaccharides ..) par des édulcorants (aspartam, acésulfam, sucralose..) notamment dans les produits allégés en sucres. Ceci peut aider à réduire les fluctuations glycémiques postprandiales à la condition que le consommateur connaisse leur teneur en calories par rapport à l'aliment naturel correspondant [106].

II.7.1.2 - Apporter des aliments riches en fibres

Les fibres sont des sucres complexes, ou polysaccharides, non digestibles. Elles ont un rôle de structure dans les végétaux, ne sont pas assimilées par l'organisme et n'ont donc aucune valeur nutritionnelle. En revanche, elles jouent un rôle très important dans la digestion, facilitent le transit et ralentissent l'absorption du cholestérol, des graisses alimentaires et du glucose en formant une sorte de gel.

L'amélioration de la tolérance glucidique est l'effet le plus constamment observé lorsqu'on ajoute des fibres alimentaires à une hyperglycémie provoquée par voie orale ou suite à un repas, qu'il soit exclusivement glucidique ou équilibré en protides, glucides et lipides [206]. L'apport en fibre devrait se situer entre 25 et 30 g par jour pour être suffisant et limiter les désagréments digestifs (ballonnements abdominaux, diarrhées, nausées ..) dus à l'usage de fortes doses quotidiennes (40 à 50 g par jour).

Il est préférable d'utiliser des aliments naturels : les fibres de texture contenues dans les céréales complètes ou les légumes secs ralentissent l'hydrolyse des glucides assimilables (amidons) qui sont emprisonnés dans le réseau fibreux dont la destruction partielle est indispensable pour que les polysaccharides soient attaqués par les enzymes du tube digestif. En revanche, la simple adjonction de fibres plus ou moins purifiées sous forme de poudre ou de granulés à un repas glucidique est beaucoup moins efficace [106].

Il existe de nombreuses sources naturelles de fibres alimentaires (Tableau n° 10) :

- Les céréales comme l'avoine (son, farine et flocons) et le blé (son de blé)
- Les céréales complètes : pain complet, riz complet, pâtes complètes..
- Les légumineuses : fève, pois chiche, haricot rouge ou blanc, lentille verte ou corail, petit pois.
- Les oléagineux secs : amande, noix, noisette,...
- Les fruits : poire, pomme, groseille mais aussi pruneau sec et abricot sec,...
- les légumes : carotte, courgette, asperge,...
- Les algues sous forme d'alginates.
- les champignons très riches en β -glucanes.

Plus les céréales sont raffinées (donc moins complètes), moins la teneur en fibres est importante [207].

Aliments les plus riches en fibres	g/100g
Son de blé	40-45
Son d'avoine	17-25
Pruneau sec, Amande	15-16
Abricot sec dénoyauté	13,7
Flocon d'avoine, Chips	10
Figue sèche	10
Artichaut cuit	9,4
Haricot rouge, Haricot blanc et Pois chiche cuits. Cacahuète, Groseille, Salsifis égoutté	8-9
Lentille cuite, Dattes sèche, Noisette, Cassis, Pain complet	7-8
Framboise, Raisin sec, Fève et Petit pois cuits, Châtaigne, Persil, Mûre, Noix	6-7
Topinambour, Celeri rave cru, Flageolet appertisé	5
Pétale de Maïs, Pois cassé cuis, Choux de Bruxelles, Biscotte, Olive Verte, Semoule	4-5
Igname, Epinard, Haricot vert et Panais cuits. Pissenlit et Fenouil crus. Baguette, Pain de campagne	3-4
Patate douce, Carotte, Cresson, Champignon de paris, Endive, Potimarron, Celeri branche, Poivron rouge et Poivron vert crus. Chou vert, Brocoli, Poireau, Chou-fleur, Navet, Aubergine et Potiron cuits. Maïs doux et germe de Soja appertisés.	2-3

Aliments les plus riches en fibres	g/100g
Riz complet	1,8

Tableau n° 10 : Principales source de fibres alimentaires [207].

II.7.1.3 - Contrôler la quantité et la nature des lipides

La plupart des diabétiques étant obèses, la ration et la nature des acides gras demeurent très importante pour limiter la prise de poids, la perturbation de la signalisation de l'insuline et la survenue de complications cardiovasculaires comme nous l'avons vu précédemment.

Il existe différents types de recommandations concernant les acides gras (Tableau n° 11) [106] :

- Les AGSs se trouvent dans les aliments d'origine animale comme le beurre, les produits laitiers entiers, certaines viandes mais aussi dans les graisses végétales comme l'huile de coco. Ils doivent représenter moins de 7 % de l'apport calorique total.
- Les apports en cholestérol doivent être inférieurs à 200 mg/j.
- Les AGMIs, comme l'acide oléique, doivent représenter moins de 20 % des calories totales. Ils se trouvent dans les huiles végétales comme l'huile d'olive, colza, avocat, noisette, macadamia etc..
- Les AGMIs avec les glucides doivent représenter 65 % de l'apport énergétique total.
- Les AGPIs Trans doivent être diminués. Ils sont présents dans les produits laitiers de ruminants et dans les margarines hydrogénées.
- Les AGPIs de la série ω -6 (acide linoléique et dérivés) sont présents en plus ou moins grande quantité dans certaines huiles végétales comme les huiles de tournesol, maïs, pépins de raisin ... Ils doivent représenter moins de 10 % de l'apport énergétique total.
- Un apport suffisant de l'ordre de 2 g/j d'AGPIs de la série ω -3 : l'Acide α -Linoléique (ALA) présent dans certaines huiles végétales comme l'huile de colza ou de soja; l'Acide EicosaPentaénoïque (EPA) contenu dans les chairs de poissons gras et les huiles qui en dérivent mais aussi l'huile de lin, noix, colza et les oeufs de poules nourries aux graines de lin. Ils doivent représenter moins de 2 % des apports caloriques totaux.
- La part recommandée des lipides dans l'apport énergétique est de 35 à 40 %. Cette fourchette permet d'assurer la couverture des besoins en acides gras essentiels et prend

en compte la prévention des pathologies. La limite haute de cette fourchette est dépassée en France par environ 43 % des adultes et 34 % des enfants [208].

Aliment	Lipides en g/100g	Aliment	Lipides en g/100g
<i>Graisses visibles</i>		<i>Graisses cachées</i>	
Beurre	83	Crème fraîche	30
Saindoux	100	Crème allégée	12
Margarine de Tournesol	84	Roquefort	32,8
Margarine allégée	41-65	Gruyère	29
Huile d'olive	100	Camembert	22
Huile de tournesol	100	Croissant	40
Huile de colza	100	Côtelette de porc	24,2
Huile d'arachide	100	Fromage blanc Fjord	10
Huile de pépins de raisin	100	Quiche lorraine	28,1
Huile de noix	100	Nutella	30
Huile de maïs	100	Amande	53,5

Tableau n° 11 : Exemple de sources de lipides alimentaires cachés et visibles [209].

II.7.2 - Les traitements médicamenteux

Les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé) sont les suivantes [210] :

« L'éducation thérapeutique est indispensable à la prise en charge des patients diabétiques de type 2. La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique et leur application doit être poursuivie tout au long de la prise en charge.

Quelle que soit l'étape de la stratégie thérapeutique, il est recommandé :

- de prendre en compte l'environnement social, familial et culturel du patient (activité professionnelle, rythme des repas, etc)
- de réévaluer l'application des mesures hygiéno-diététiques et de les renforcer si nécessaire.

Le rythme des consultations doit être fixé en fonction des caractéristiques du patient. Une consultation tous les 3 mois est généralement suffisante. Si l'objectif glycémique n'est pas

atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, un traitement médicamenteux sera débuté.

Afin de favoriser leur tolérance, les traitements seront démarrés aux doses minimales recommandées et seront augmentées progressivement jusqu'aux doses maximales tolérées ou jusqu'à l'atteinte de l'objectif. Ils devront être pris selon les règles pharmacologiques de prescription (horaire par rapport aux repas, nombre de prises, etc.) »

Il existe différentes familles de médicaments avec l'insuline (Figure n° 35) [211] :

- Les biguanides comme la metformine ont une action anti-hyperglycémiant mais ne donnent pas d'hypoglycémie. Ils réduisent la glycémie en dehors et après les repas en diminuant la production du glucose par le foie et améliore la sensibilité à l'insuline probablement via un mécanisme dépendant de l'AMPK.
- Les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides stimulent la sécrétion d'insuline. Leur efficacité dépend de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline. Ils améliorent la glycémie avant et après les repas et peuvent occasionner des hypoglycémies.
- Les inhibiteurs des α -glucosidases retardent l'absorption des glucides après les repas. Ils agissent donc en diminuant la glycémie après un repas. Ils ne donnent pas d'hypoglycémie.
- Les incrétines, dont le GLP1 (Glucagon-Like Peptide-1), sont des substances libérées par l'organisme au début des repas, pour stimuler la sécrétion d'insuline. On les utilise en pharmacologie soit en injectant du GLP1, soit en diminuant sa dégradation par le corps grâce aux gliptines (IDPP4). Ces médicaments ont pour effet de :
 - stimuler la sécrétion d'insuline uniquement quand la glycémie est élevée, ce qui limite le risque d'hypoglycémie.
 - réduire la sécrétion de glucagon, qui contrôle la fabrication du glucose par le foie.
 - diminuer l'appétit.
 - ralentir la vidange gastrique ce qui augmente la sensation de satiété.

Ces différentes actions peuvent permettre une perte de poids.

- Les inhibiteurs du SGLT2 (Sodium/GLucose Transporteur 2) augmentent l'élimination du glucose dans les urines. Le rein joue un rôle dans la régulation de la glycémie, notamment en éliminant du glucose quand la glycémie est trop élevée. Les inhibiteurs de SGLT2 augmentent la fuite de glucose dans les urines ce qui permet d'abaisser la glycémie.

- En cas d'insulinopénie, l'insuline injectable se substitue à l'insuline qui devrait être fabriquée par le corps. Le médecin propose un schéma d'injection d'insuline adapté au profil glycémique du patient : une insuline lente (si la glycémie est haute le matin et baisse dans la journée), une insuline rapide (si la glycémie monte après les repas) ou une association d'insuline lente et rapide (si la glycémie est haute à plusieurs moments de la journée).

Le tableau n° 12 reprend les principaux médicaments anti-diabétiques injectables [212] :

GROUPE DE TRAITEMENTS /CLASSE	DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE / GÉNÉRIQUE	NOM COMMERCIAL	PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES**	OBSERVATIONS
 Analogue du GLP-1	Exenatide	Byetta	Nausées au début du traitement	Médicaments sous forme injectables. Doit être pris en association avec la metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant et/ou insuline. Victoza, Lixumia : 1 injection quotidienne Byetta : 2 injections quotidiennes Bydureon : 1 injection hebdomadaire
		Bydureon		
	Liraglutide	Victoza	Hypoglycémie, si associé avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline	*Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ancienne - non commercialisé en France.
	Lixisenatide	Lixumia*		
	Dulaglutide	Trulicity		
 Association des médicaments	GLP-1 + insuline	Xultophy	Se reporter aux indications des produits d'origine	Médicaments sous forme injectables. Doivent être pris en association avec la metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant et/ou insuline. 1 injection hebdomadaire Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ancienne - non commercialisé en France. Cette association de médicaments peut provoquer des hypoglycémies. 1 injection quotidienne

Tableau n° 12 : Principaux médicaments anti-diabétiques injectables [212].

Le tableau n° 13 reprend les principaux médicaments anti-diabétiques oraux [212] :

GROUPE DE TRAITEMENTS /CLASSE	DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE / GÉNÉRIQUE	NOM COMMERCIAL	PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES**	OBSERVATIONS
 Médicaments de l'insulinorésistance Biguanides	Metformine	Glucophage 500 850 1000	Diarrhées	À prendre pendant ou après un repas. Prescrits en première intention après échec des mesures hygiéno-diététiques et l'activité physique seuls ou secondairement en association avec les autres traitements, lorsque leur action devient insuffisante. Particulièrement indiqués en cas de surpoids. Ne provoquent pas d'hypoglycémies.
		Stagid 700		
 Insulinosécréteurs / Sulfamides	Carbutamide	Glucidoral	Hypoglycémie Prise de poids	Prévoir un apport en glucides à chaque repas pour ne pas faire d'hypoglycémie et une collation en cas d'activité physique. Faire une glycémie si prise du volant et prévoir de quoi se resucrer au travail et en voiture.
	Glibenclamide	Daonil Faible (retiré du marché fin 2011) ; HémiDaonil ; Daonil		
	Glibornuride	Glutril		
	Gliclazide	Diamcron ; Diamcron LM		
	Glipizide	Glibénèse ; Minidiab ; Ozidia LP		
 Insulinosécréteurs / Glinides	Repaglinide	Novonorm	Hypoglycémie	Peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale car éliminé par le foie.
		 Insulinosécréteurs / Gliptines ou Inhibiteurs des DPP4	Sitagliptine	Januvia ; Xeluvia
Vildagliptine	Galvus			
Saxagliptine	Onglyza			
 Inhibiteurs des alphaglycosidases	Glucor	Acarbose	Flatulences Troubles de la digestion	Peuvent être associés aux sulfamides et/ou aux biguanides et éventuellement à l'insuline. Mais différents lors du ressucrage en cas d'hypoglycémie sous l'effet des insulinosécréteurs.
		Miglitol		
 Inhibiteurs du SGLT2	-	Canagliflozine	Infections des voies uro-génitales	En association avec d'autres médicaments. Ne provoque pas d'hypoglycémie. En attente de commercialisation en France.
		Dapagliflozine		
		Empagliflozine		
 Associations de médicaments	-	Metformine + Sitagliptine	Se reporter aux indications des produits d'origine	Peuvent être associés aux sulfamides et/ou aux biguanides et éventuellement à l'insuline. Mais différents lors du ressucrage en cas d'hypoglycémie sous l'effet des insulinosécréteurs. * En attente de commercialisation en France.
		Metformine + Vildagliptine		
		Metformine + Saxagliptine		
		Metformine + Canagliflozine*		
		Metformine + Dapagliflozine*		
		Metformine + Empagliflozine*		

Tableau n° 13 : Principaux médicaments anti-diabétiques oraux [212].

II.7.3 - La chirurgie bariatrique

Les échecs de la diététique dans le traitement de l'obésité ont suscité le développement de diverses solutions thérapeutiques alternatives en particulier pour réduire les obésités morbides. La chirurgie a fait l'objet d'un engouement croissant dans le traitement de l'obésité et de ses comorbidités dont fait partie le DT2.

Les solutions alternatives peuvent être classés en deux catégories :

- Les techniques restrictives qui consistent à réduire le volume de la poche gastrique.
- Les techniques à la fois restrictives et malabsorptives qui combinent une diminution de la capacité gastrique et une réduction de la surface d'échange entre le bol alimentaire et l'intestin grâce à la réalisation d'un court-circuit digestif [106].

Dans une méta-analyse portant sur 130 études (n=22094 patients), les effets de la chirurgie bariatrique ont montré que le diabète était complètement résolu chez 76,8 % des patients et amélioré chez 86,0 %. L'hyperlipidémie s'est améliorée chez plus de 70 % des patients. L'hypertension a été résolue chez 61,7 % des patients et améliorée chez 78,5 %. L'apnée obstructive du sommeil était résolue chez 85,7 % des patients et améliorée chez 83,6 % d'entre eux [213]. Il est donc possible que la chirurgie bariatrique soit une option de traitement intéressante pour certains patients.

III - *M. charantia* dans le diabète de type 2

Au cours des cinquantes dernières années, de nombreux travaux ont été réalisés sur *M. charantia* : des études *in vitro*, *in vivo* sur des modèles animaux (principalement chez le rongeur), des études cliniques chez l'homme afin de déterminer les effets de *M. charantia* sur le DT2, les mécanismes d'actions physiologiques, pharmacologiques et biochimiques, et ainsi mieux comprendre son action anti hyperglycémique et hypoglycémiant. Ces études montrent que *M. charantia* interagit avec diverses cibles moléculaires telles que des facteurs de transcription, des facteurs de croissance, des enzymes, des cytokines et des gènes régulant la prolifération cellulaire.

III .1 - Etudes *in vitro* et *in vivo*

III.1.1 - Protection des îlots pancréatiques et action sécrétagogue sur l'insuline

Dans une étude *in vitro*, la sécrétion d'insuline a été mesurée sur une lignée de cellules β d'insulinome de souris, incubées avec un extrait éthanolique de fruits de *M. charantia*, une fraction riche en saponines et cinq saponines triterpéniques isolées provenant de *M. charantia* (le $3\beta,7\beta,25$ -trihydroxycucurbita-5,23(E)-dièn-19-al (Figure n° 10); les momordicines I et II (Figure n° 9); et le kuguaglycoside G (Figure n° 15)). La molécule de référence était le glipizide, sulfonyleurée de seconde génération. Il ressort de cette étude que la fraction riche en saponines ainsi que la momordicine II et le kuguaglycoside G stimulent *in vitro* la sécrétion d'insuline de façon dose dépendante [214].

La streptozotocine (STZ) et l'alloxane sont des molécules utilisées pour induire un effet cytotoxique sur les cellules β des îlots pancréatiques et générer ainsi des modèles animaux diabétiques, en induisant soit à faibles doses une insulino-résistance associée à une augmentation plasmatique de certaines protéines de l'inflammation, soit à fortes doses une nécrose importante, voir totale, des cellules β des îlots pancréatiques mimant un diabète de type 1.

Dans un modèle de rat diabétique STZ, l'administration orale d'un extrait aqueux de graines de *M. charantia* (150 mg/kg pendant trente jours) a augmenté les taux sériques d'insuline, avec normalisation des taux plasmatiques de glucose. Les groupes témoins étaient traités avec du glibenclamide [215]. Dans un modèle de rats diabétiques, un extrait aqueux de fruits de *M. charantia*, à une dose de 300 mg/kg, a permis d'augmenter les niveaux d'insuline sérique et de GLP-1 qui, à son tour, a entraîné l'augmentation de la prolifération des cellules β et la sécrétion d'insuline [223]. Par ailleurs, la prise orale de jus de fruits de *M. charantia* a entraîné une amélioration de la structure du pancréas, du nombre des cellules pancréatiques sécrétrices d'insuline et de ses taux sériques [216]. Dans un modèle de rats diabétiques alloxanes, un extrait éthanolique de fruits de *M. charantia* a induit, de manière significative, une réduction des concentrations de glucose sanguin ainsi qu'une protection des cellules β dans les îlots pancréatiques [217].

Une amélioration de la sécrétion d'insuline et une restauration de l'architecture histologique altérée des îlots de Langerhans a été également observée chez le rat diabétique au bout de trente jours avec un extrait éthanolique de fruits de *M. charantia* à des doses orales de 150 et 300 mg par kg. Le groupe témoin était traité avec du glibenclamide [218]. Les mêmes résultats ont été observés avec un extrait acétonique de fruits de *M. charantia* à des doses de 25, 50 et 75 mg par 100 g après huit à trente jours,

avec une réduction de la glycémie de 13,30 à 50 % dans des modèles de rats diabétiques alloxane [219].

Une amélioration significative de la glycémie à jeun, de l'insuline sérique et de la fonction des cellules β a été observée avec un extrait éthanolique de pulpe de fruits de *M. charantia* dans un modèle de rat diabétique STZ. La taille des îlots, la surface totale des cellules β et le nombre de cellules β ont presque doublé chez les rats diabétiques traités avec l'extrait par rapport aux rats diabétiques non traités [221-222].

Par ailleurs, un extrait protéique issu de la pulpe de fruits de *M. charantia*, suite d'une double extraction à l'éthanol et à l'acétone et administrée en SC chez des rats diabétiques STZ à des doses de 5 et 10 mg/kg, a entraîné une augmentation de la sécrétion d'insuline mais pas de glucagon, ainsi qu'une augmentation des concentrations plasmatiques d'insuline [220].

III.1.2 - Activité anti-oxydante

L'activité thérapeutique de *M. charantia* a été attribuée, en partie, à ses propriétés anti-oxydantes puissantes, de part la présence d'acides phénoliques tels que l'acide gallique, l'acide gentisique, l'acide chlorogénique, et de flavonoïdes tels que la catéchine et l'épicatéchine [26-27], identifiés dans les graines, les feuilles et les fruits [224].

Dans une culture de cellules mononuclées T humaines, les jus de fruits et de tiges ont induit une activité anti-oxydante se traduisant notamment par une réduction de la peroxydation lipidique et de l'activité inflammatoire [225-226]. D'autre part, dans une culture de macrophages *in vitro* stimulés par le LPS, le BG-4, peptide issu des graines de *M. charantia*, a entraîné une réduction de la production intracellulaire de ROS ainsi qu'une réduction du stress oxydatif [59].

L'administration orale d'un extrait aqueux de graines ou d'un extrait de fruits de *M. charantia* à des rats diabétiques, à une concentration de 150 mg/kg pendant trente jours, a montré une diminution significative de la glycémie à jeun [227-228]. Le traitement a également entraîné une restauration significative de l'activité des enzymes anti-oxydantes

telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase, la glutathion peroxydase (GPx), la glutathion-S-transférase (GST), ainsi que du glutathion réduit (GSH) dans le foie et les reins des rats diabétiques. Le groupe témoin était traité au glibenclamide [227].

L'ajout de l' α -ESA et de l'acide punicique, isolés des graines de *M. charantia*, dans l'alimentation orale de rats diabétiques, a montré une réduction du stress oxydatif, de la peroxydation lipidique et a restauré l'activité des enzymes anti-oxydantes (SOD, catalase et GPx) avec réduction du taux de NO synthase dans le pancréas, le sang et le lysat érythrocytaire [229].

Chez la souris rendue diabétique par une ischémie cérébrale globale avec lésion neuronale, un extrait de jus de fruit lyophilisé de *M. charantia*, administré jusqu'à 800 mg/kg, a induit une activité anti-hyperglycémique et a atténué les dommages oxydatifs cérébraux ainsi que les lésions neuronales, indiquant une activité neuroprotectrice intéressante [230].

Chez des souris nourries avec un régime riche en graisses saturées, l'alimentation va engendrer un stress du réticulum endoplasmique (RE) et une production accrue de radicaux libres (ROS), engendrant de ce fait l'activation de nombreuses kinases du stress et pouvant perturber la signalisation de l'insuline. Un extrait aqueux de fruits de *M. charantia*, administré par tube intragastrique à raison de 5 g/kg pendant quatre semaines, a permis de réduire le stress oxydatif en réduisant la production de ROS et de MalonDiAldéhyde (MDA) (qui est un marqueur de la peroxydation lipidique), et d'augmenter l'activité des enzymes anti-oxydantes (catalase, SOD, GPx et GST) à la fois dans le foie et dans le cerveau, tout en normalisant la glycémie [231].

La supplémentation par un extrait méthanolique réalisé à partir d'un jus de fruits de *M. charantia*, de souris nourries avec un régime riche en graisses pendant seize semaines, a permis d'induire au niveau cérébral une augmentation de l'expression des enzymes anti-oxydantes (SOD, catalase, GST), une réduction des protéines du stress appelées protéines de choc thermique (Hsp40 et Hsp110), une augmentation des protéines anti-stress Hsp70 (impliquées dans l'apoptose cellulaire induite par le stress et la protection neuronale), ainsi qu'une augmentation de l'expression des protéines Sirtuines 1 et 3 (Sirt1 et Sirt3) qui contribuent à une protection contre le stress oxydatif. Ces effets seraient dus à la présence d'acides phénoliques tels que l'acide gallique, l'acide caféique; de flavonoïdes comme la quercétine et les catéchines mais également la trans-chalcone [66].

Un extrait polysaccharidique issu de fruits de *M. charantia*, administré par voie orale à raison de 150 à 300 mg/kg pendant vingt cinq jours chez le rat traité par l'isoprotérénol (agoniste β -adrénergique de synthèse infligeant une nécrose de type infarctus du myocarde dans le muscle cardiaque), a entraîné une augmentation du nombre de cardiomyocytes notamment par élévation des enzymes anti-oxydantes (SOD, GPx et catalase). En outre, il a été observé une augmentation des niveaux d'expression et d'activité de Nrf2, également appelé NFE2L2 (Nuclear Factor (Erythroid-derived 2)-Like 2), qui est un facteur de transcription intervenant dans l'induction d'un ensemble d'enzymes anti-oxydantes telles que la GST et la NADPH [232-234].

Les observations histologiques et ultra-structurelles révèlent également qu'un autre extrait polysaccharidique, issu de fruits de *M. charantia*, a pu atténué la progression de la néphropathie diabétique induite par la streptozotocine chez le rat en protégeant efficacement les reins des dommages oxydatifs induits par l'hyperglycémie, notamment par élévation des enzymes anti-oxydantes (SOD, GPx et catalase) et par une augmentation de l'expression et de l'activité de la voie Nrf2 [232, 235-236].

III.1.3 - Régulation de l'absorption du glucose

L'absorption des sucres se fait exclusivement sous forme de monosaccharide au niveau intestinal. Lors de l'ingestion des aliments et notamment de sucres complexes, la digestion des sucres nécessite la sécrétion d'enzymes salivaires et pancréatiques qui vont digérer les polysaccharides en di/trisaccharides, eux mêmes digérés en monosaccharides grâce à l'action d'enzymes intestinales comme la maltase, la sucrase, la lactase et l'isomaltase. Le galactose, le fructose et le glucose résultants seront absorbés au niveau des entérocytes à travers différents transporteurs membranaires. L'inhibition de l' α -glucosidase et de l' α -amylase peut réduire de manière significative l'augmentation de la glycémie postprandiale après un réajustement des règles hygiéno-diététiques, notamment sur les choix et les quantités d'hydrates de carbone, et peut donc constituer une stratégie importante dans la gestion de la glycémie postprandiale chez les patients présentant un DT2 ou des patients prédiabétiques.

Des glycosides triterpéniques de type curcubitane de *M. charantia*, parmi lesquels deux nouveaux composés appelés charantosides IX et X (Figure n° 11), ont montré une activité inhibitrice de l' α -amylase et l' α -glucosidase dans des tests *in vitro*, l'acarbose étant utilisé

comme témoin [237]. De plus, une réduction de l'absorption du glucose au niveau intestinal a été observée dans des cultures de cellules intestinales de rats *in vitro* avec des saponines isolées du fruit de *M. charantia* [238].

Dans un modèle d'entérocytes de rats cultivés *in vitro*, un extrait aqueux de fruits de *M. charantia* a montré une inhibition du transport actif dépendant de l'ATP du glucose [239].

Des extraits aqueux et méthanoliques de *M. charantia* (partie de la plante non précisée) ont induit une inhibition de l'activité de l' α -glucosidase chez le rat nourri au saccharose avec suppression de l'hyperglycémie postprandiale [240], avec une inhibition de disaccharidases intestinales [241]. L'inhibition de disaccharidases intestinales a également été observée chez des rats nourris au saccharose et avec une fraction riche en saponines de *M. charantia*, à raison de 50 à 100 mg/kg, ce qui a permis d'éviter une élévation de la glycémie [242]. De plus, une diminution de l'activité des disaccharidases, notamment la maltase et la lactase, au niveau intestinal et rénal, a été observée chez des rats diabétiques STZ nourries avec un régime contenant 10 % de poudre de fruits de *M. charantia* [243].

Dans des modèles murins, des extraits aqueux et méthanoliques de *M. charantia* ont induit une inhibition de l' α -glucosidase de façon dose dépendante se traduisant par une inhibition significative de l'augmentation de la glycémie postprandiale, comparable à l'activité de l'acarbose [244]. Dans deux études *in vivo*, les saponines isolées du fruit, ont induit une inhibition du transfert de glucose de l'estomac vers l'intestin grêle, ainsi qu'au niveau de la membrane de bordure en brosse intestinale [244-245].

Les effets régulateurs de la glycémie postprandiale et de l'absorption des sucres pourraient également être expliqués par la présence de fibres alimentaires connues pour retarder la digestion et l'absorption des glucides [244].

III.1.4 - Amélioration de la signalisation de l'insuline

Nous avons vu précédemment que l'insulino-résistance est liée à des mécanismes complexes associant réaction inflammatoire, accumulation d'acides gras, stress oxydatif et dysfonctionnement mitochondrial. Tous ces facteurs perturbent la transmission du signal de l'insuline à travers son récepteur et altèrent ainsi de nombreuses fonctions physiologiques.

III.1.4.1 - La Signalisation de la voie IR/IRS/PI3K/Akt

Des extraits aqueux et chloroformiques de fruits de *M. charantia* ont augmenté la translocation du transporteur de glucose GLUT4, probablement par activation de la voie PI3K/Akt, dans un modèle de myotube *in vitro*. Cette hausse de l'absorption du glucose était comparable à celle de l'insuline et de la rosiglitazone [246]. Une stimulation de la translocation de GLUT4 a également été observée avec des saponosides triterpéniques (les momordicosides Q, R, S et T et le karaviloside XI) (Figure n° 14 et 16) dans des cultures de myotubes et d'adipocytes *in vitro* [43]. Dans des cellules musculaires de rats cultivées jusqu'au stade de myotube *in vitro*, le jus de fruit de *M. charantia* ou son extrait chloroformique ont induit une augmentation de l'absorption du glucose en présence d'insuline [247].

Dans un modèle de rats soumis à un régime HFD, la supplémentation avec un extrait aqueux de fruits de *M. charantia*, à raison de 10 ml/kg une fois par jour pendant deux semaines, a permis d'améliorer la phosphorylation de la tyrosine de l'IRS-1 traduisant une amélioration de la sensibilité à l'insuline dans le muscle squelettique [248]. L'ajout d'un extrait aqueux de fruits de *M. charantia*, riche en momordicosides, dans l'alimentation riche en graisses de souris obèses pendant deux semaines, a significativement augmenté l'abondance des protéines IRS-2, IR- β , PI3K et GLUT4 dans le muscle squelettique, ainsi que la phosphorylation des IRS-1, Akt1 et Akt2. Il a également été observé une réduction de la teneur en lipides musculaires, ainsi qu'une diminution de la leptinémie. Cela traduit une amélioration de la signalisation de l'insuline, ainsi que d'une meilleure absorption de glucose dans les myotubes [249]. Chez la souris diabétique et obèse, un autre extrait aqueux de fruits de *M. charantia*, administré pendant seize semaines, a permis une augmentation des niveaux et du degré de phosphorylation d'IRS-1, de PI3K et d'Akt [250]. Cette augmentation de la translocation de GLUT4 a été observée dans une autre étude avec un extrait aqueux de fruits de *M. charantia* chez la souris diabétique après une supplémentation orale de trois semaines [251]. Des triterpénoïdes de type cucurbitane isolés d'un extrait éthanolique de fruits de *M. charantia*, ont induit une augmentation de l'activité de l'IRS-1, permettant en aval la translocation de GLUT4 dans les cellules du muscle squelettique de souris diabétiques, améliorant ainsi l'absorption du glucose [252]. Un extrait éthanolique de pulpe de fruits de *M. charantia*, administré à raison de 100 à 400 mg/kg pendant huit semaines, a entraîné une augmentation significative de la phosphorylation et de l'activité d'Akt, ainsi que des niveaux de GLUT4. Ces résultats ont été comparés à la metformine [253].

Afin de réguler la signalisation de l'insuline et d'atteindre un équilibre, nous avons vu précédemment qu'il existe des voies d'inhibition et d'arrêt du signal de l'insuline, à différents niveaux. L'activation de ces voies de rétrocontrôle permet un retour à l'équilibre, mais est aussi à l'origine de résistances à l'insuline lorsque ces voies sont sur-activées comme nous allons le voir par la suite. Il existe des phosphatases spécifiques qui vont déphosphoryler progressivement les différents intermédiaires intervenant dans la signalisation de l'insuline et ainsi les inactiver, notamment la PTP1B (protéine phosphatase 1B) qui déphosphoryle l'IR et les IRS (Figure n° 29) [133, 136-137].

Des glycosides triterpéniques de type curcubitane de *M. charantia* ont montré une activité inhibitrice de la PTP1B, notamment le 25-O-méthylkaravilagénine D [237] et le 5 β ,19-époxy-25-méthoxy-cucurbita-6,23-dièn-3 β ,19-diol (Figure n° 10) [254]. Certaines saponines triterpéniques présentaient des activités inhibitrices de la PTP1B plus élevées que celles de Na₃VO₄, un inhibiteur connu de la PTP1B, utilisé comme contrôle positif [255]. De plus, une réduction de plus de 20 % de l'activité de la PTP1B au niveau du muscle squelettique a été observée avec une fraction saponique chez la souris [256]. En outre, une diminution de presque 50 % des niveaux d'ARNm de PTP-1B a été enregistrée avec un extrait éthanolique de pulpe de fruits de *M. charantia* à raison de 100 à 400 mg/kg pendant huit semaines. Ces résultats ont été comparés à la metformine [253].

III.1.4.2 - Activation de la voie de l'AMPK

De nombreuses études ont démontré un impact de *M. charantia* sur une enzyme clé du métabolisme énergétique, la protéine kinase activée par l'AMP, l'AMPK. En effet, il a été mis en évidence, dans des études chez l'homme et l'animal, une altération de la voie de signalisation de l'AMPK associée au diabète de type II, à l'insulino-résistance et à l'obésité. L'AMPK a d'abord été décrite comme une enzyme activée par des modifications du rapport AMP/ATP. L'AMPK permet l'augmentation de la production d'ATP cellulaire (par exemple en activant l'oxydation des acides gras) et la diminution de l'utilisation de l'ATP pour des processus moins critiques (réduction de la synthèse des acides gras, des triglycérides et des protéines etc..). Outre ses actions dans le transport du glucose, la synthèse des lipides et des protéines, et dans le métabolisme énergétique, l'AMPK régule un large éventail d'événements physiologiques, notamment la croissance et la prolifération cellulaire, la fonction mitochondriale et la biogenèse de la mitochondrie, mais également des facteurs liés à la résistance à l'insuline comme l'inflammation et le

stress oxydatif. L'AMPK intervient en phosphorylant à la fois des enzymes clés, des activateurs et coactivateurs de la transcription de certains gènes intervenant dans ces différents processus physiologiques (Figure n° 36) [257].

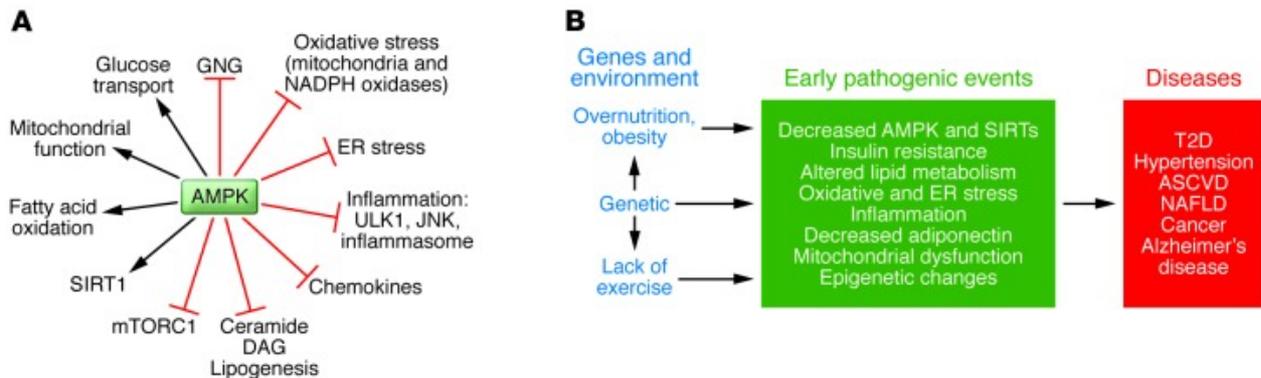


Figure n° 36 : Action de l'AMPK (A), activité diminuée de l'AMPK et lien avec les pathologies associées au syndrome métabolique (B) [257].

La protéine AS160, le substrat de l'Akt, a été identifiée comme une cible commune de l'insuline et de l'AMPK. La phosphorylation de l'AS160 engendre la translocation de GLUT4 du cytosol vers la membrane plasmique, favorisant ainsi la capture du glucose par les tissus périphériques [258].

De plus, l'AMPK améliore la transduction du signal de l'insuline par différents mécanismes :

- En activant et phosphorylant le récepteur de l'insuline.
- En inhibant directement mTORC1 et S6K, qui sont des sérine/thréonine kinases et qui peuvent phosphoryler les résidus sérine/thréonine des IRS et les désactiver, aboutissant à une augmentation de la transduction du signal de l'insuline (Figure n° 29).
- En activant également le TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex 2) qui renforce l'inhibition de mTORC1 (Figure n° 28) [258].

Dans des modèles de culture de myotubes et d'adipocytes *in vitro*, des glycosides de *M. charantia* (les momordicosides Q, R, S et T et le karaviloside XI, (Figure n° 14 et 16)) ont montré une stimulation de la translocation de GLUT4 vers la membrane plasmique se traduisant par une meilleure captation du glucose ainsi qu'une amélioration de l'oxydation des acides gras, ces effets étant associés à une activité accrue de l'AMPK [43]. Dans une culture cellulaire de myocyte et d'hépatocyte de souris résistantes à l'insuline *in vitro*, des triterpénoïdes de type cucurbitane, isolés d'un extrait méthanolique de la tige de *M. charantia*, ont induit une augmentation de l'absorption du glucose, mécanisme notamment dû à l'activation de l'AMPK. Les molécules les plus actives

étaient le (23E)-cucurbita-5,23,25-trièn-3 β ,7 β -diol; le 3 β ,25-dihydroxy-7 β -méthoxy-cucurbita-5,23(E)-diène et le 3 β ,7 β ,25-trihydroxycucurbita-5,23(E)-dièn-19-al (Figure n° 10) [259].

Une étude *in vitro* a tenté de mieux comprendre les mécanismes sous jacents de l'activation de l'AMPK par *M. charantia*. La plupart des médicaments de référence comme la metformine et la rosiglitazone inhibent certaines étapes dans la production d'ATP dans la mitochondrie (notamment le complexe I de la chaine respiratoire), induisant une augmentation du rapport AMP/ATP, engendrant de ce fait une activation de l'AMPK, cette activation étant donc indirecte. Dans un modèle de culture cellulaire HeLA, des saponosides triterpéniques de *M. charantia*, les momordicosides Q, R, S et T et le karaviloside XI (Figure n° 14 et 16), ont montré une augmentation de l'activité et de la phosphorylation de l'AMPK mais ne l'activeraient pas directement de manière allostérique pas plus qu'en inhibant la chaine respiratoire mitochondriale. Cette activation ne dépendrait pas du LKB1 (Liver Kinase B1) qui est le principal complexe kinasique responsable de la phosphorylation de l'AMPK dans la majorité des cellules de mammifères. L'activation de l'AMPK serait dépendante du CaMKK β (Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase β) en tant que kinase clé en amont et de manière indépendante du calcium (Figure n° 37) [260].

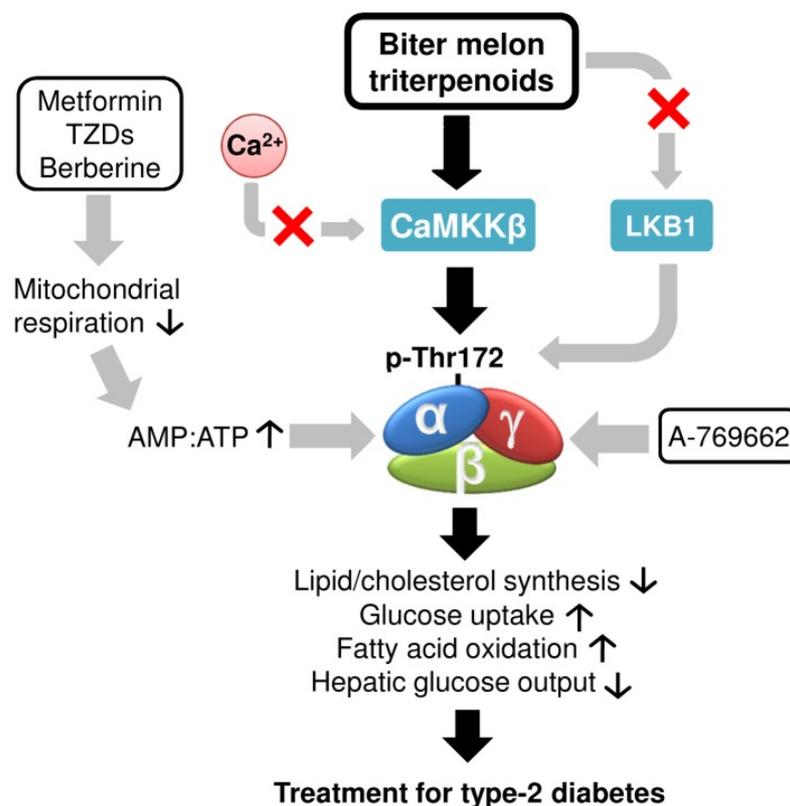


Figure n° 37 : Illustration de l'activation potentielle de l'AMPK par *M. charantia* [260].

L'activation de l'AMPK dépendante du CaMKK β a également été observée dans un autre modèle d'étude chez la souris avec un extrait aqueux de fruits de *M. charantia* [261].

Des extraits aqueux et méthanoliques de fruits de *M. charantia* ont induit une augmentation des niveaux d'adiponectine et de l'activité de l'AMPK chez le rat diabétique, traduisant une meilleure captation du glucose, une meilleure oxydation des acides gras dans la mitochondrie, ainsi qu'une modulation de la sécrétion d'insuline [241].

Des extraits de fruits de *M. charantia* ont montré une augmentation de l'activité de l'AMPK chez le rongeur, permettant une amélioration de la captation du glucose via une augmentation de GLUT4, une diminution de la glycémie postprandiale, une diminution de l'excès de glucose hépatique et une amélioration du profil lipidique; ces effets étant comparables à ceux rapportés pour la metformine [262].

Les expressions de GLUT4, de l'AMPK et d'Akt étaient significativement augmentées dans le muscle squelettique et le tissu adipeux de rats traités par des extraits protéiques isolés de la pulpe de fruits de *M. charantia* après trente jours de supplémentation. Les effets observés et notamment la régulation de la glycémie l'ont été avec 20 mg/kg d'extrait protéique comparativement aux 300 mg/kg de metformine utilisés comme référence (Figure n° 38) [263].

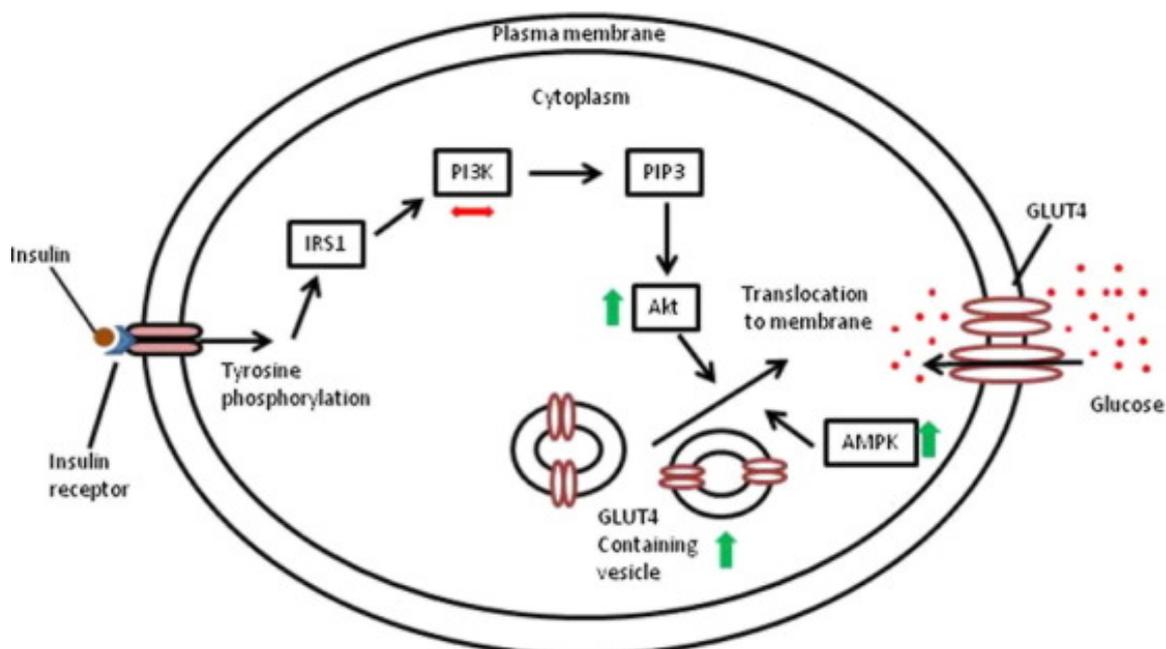


Figure n° 38 : Mécanisme d'action impliquant l'AMPK dans l'absorption du glucose via Akt/GLUT4 [263].

Dans la Figure N° 38, L'AMPK régule à la hausse Akt et GLUT4. Pour rappel et comme nous l'avons vu dans la figure n° 28 précédemment, Akt est une kinase qui phosphoryle différentes molécules dont le substrat AS160 (Akt Substrate of 160 kDa), permettant la migration du transporteur de glucose GLUT4 du cytosol vers la membrane plasmique et la pénétration du glucose à l'intérieur des cellules notamment dans les myocytes et les adipocytes [127-128, 130].

L'ajout d'huile de graines de *M. charantia* riche en α -ESA (concentration oscillant entre 2,5 et 7,5%) dans l'alimentation riche en graisses de souris pendant dix semaines, a montré une action anti-obésité se traduisant par une diminution de l'accumulation de graisse corporelle, de façon dose dépendante. Ces effets sont dus en partie à une lipogénèse réduite et une lipolyse accrue, à travers une augmentation de l'expression et de l'activité des enzymes intervenant dans le métabolisme des lipides et la β -oxydation comme l'enzyme Acyl CoA Oxydase (ACO). Ces mécanismes sont en partie dépendants de l'activation de l'AMPK, qui est une enzyme clé du catabolisme lipidique et de la dépense énergétique, mais également de la leptine [264].

III.1.4.3 - Activation de la voie des PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)

Les PPAR appartiennent à la grande famille des récepteurs nucléaires d'hormones. Ces récepteurs sont des facteurs de transcription dont l'activité est modulée par l'interaction avec un ligand spécifique. Ils sont d'une grande importance dans divers métabolismes, notamment dans l'homéostasie lipidique et glucidique ou encore dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire. Il existe trois types de PPAR : α , β et γ [265].

Le PPAR α est exprimé dans les tissus ayant un potentiel catabolique important pour les acides gras (principalement dans le foie), il régule l'expression des gènes impliqués dans la bêta-oxydation des acides gras, il est un régulateur majeur de l'homéostasie énergétique et intervient dans l'inflammation vasculaire. L'expression du PPAR β est plutôt ubiquitaire. Le PPAR γ est plus spécifiquement exprimé dans le tissu adipeux, il intervient dans la différenciation adipocytaire par son action sur la régulation de l'expression de

nombreux gènes impliqués dans le phénotype adipocytaire, mais également sur le métabolisme du glucose [265].

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* mettent en évidence l'action de *M. charantia* sur les PPARs. Cela pourrait être une des explications potentielles de ses bienfaits sur le DT2 ainsi que sur les facteurs de risques associés comme l'obésité.

Dans un modèle cellulaire d'hépatome de rats *in vitro*, l' α -ESA, isolé de graines de *M. charantia*, a induit une oxydation accrue des acides gras et une lipogénèse réduite à l'origine d'une diminution des taux de triglycérides, via une activation des voies de signalisation du PPAR α , de l'AMPK et de SIRT1 (Figure n° 39) [266]. De plus, SIRT1 et l'AMPK activent le PGC-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Coactivator 1 alpha), un modulateur positif de l'activité du PPAR α , améliorant ainsi la biogénèse mitochondriale et l'oxydation des acides gras [267-268]. Les effets de l'huile de graines de *M. charantia*, riche en α -ESA, observés *in vitro*, ont été également observés chez la souris soumise à un régime riche en graisses [269].

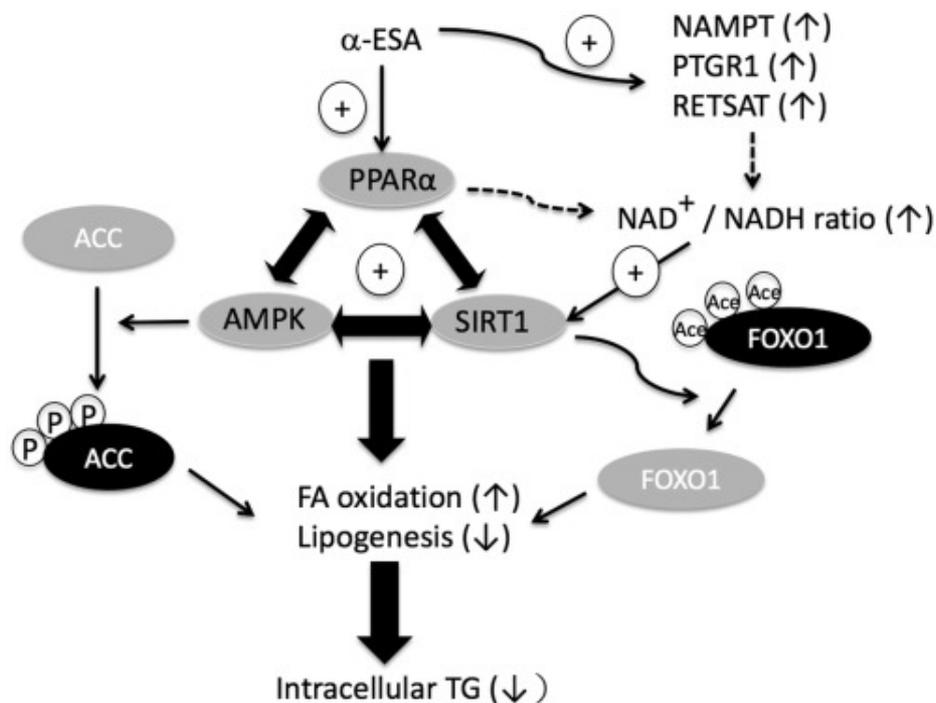


Figure n° 39 : Modèle schématique pour l'activation de la signalisation du PPAR α , AMPK et de SIRT1 par l' α -ESA (\oplus : activer; P: phosphorylé; Ace: acétylé; protéines en gris: activées; protéines en noir: inactivées) [266].

Dans une culture cellulaire d'hépatome murin, les extraits acétate d'éthyle de fruits et de graines de *M. charantia* ont montré une activation significative du PPAR α et γ avec une

augmentation des taux d'ARNm et de l'activité de l'ACO qui est une enzyme appartenant à la famille des oxydoréductases intervenant dans le métabolisme des lipides [270].

Dans une culture de cellules cancéreuses du sein, l'ajout d'un extrait brut à l'acétone de *M. charantia* (plante entière) a montré une activation significative du PPAR γ . Une chromatographie a permis de mettre en évidence différents composés actifs dont des saponines triterpéniques telles que la momordicine II (Figure n° 9), la Kaguacine J (Figure n° 8), le β -sitostérol et également le 5 β ,19-époxy-19-méthoxy-cucurbita-6,23-dièn-3 β ,25-diol (Figure n° 10) qui présentait l'activité la plus élevée [271].

Dans un modèle murin soumis à un régime riche en fructose, l'apport oral d'un extrait méthanolique de fruits de *M. charantia*, à raison de 200 à 1000 mg/kg pendant deux semaines, a induit une augmentation de l'expression du PPAR γ dans le TA ainsi qu'une diminution du poids du TA épидидymaire et rétropéritonéal. Il a été également observé une augmentation de l'expression de GLUT4 au niveau du muscle squelettique, permettant une meilleure captation du glucose et une réduction de l'hyperglycémie. Ces effets étaient accompagnés d'une réduction de l'hyperleptinémie, de l'hyperinsulinémie et de l'hypertriglycéridémie, et d'une augmentation des taux d'adiponectine, améliorant de ce fait la sensibilité à l'insuline. Ces résultats ont été comparés à la rosiglitazone pris comme référence [272].

Chez des souris soumises à un régime riche en graisses, l'administration orale d'extraits aqueux et méthanoliques de fruits de *M. charantia*, à raison de 200 à 1000 mg/kg pendant quatre semaines, ont entraîné une augmentation des niveaux d'ARNm du PPAR α et γ au niveau hépatique et du TA, une diminution des ARNm de la leptine et de la résistine ainsi qu'une diminution significative du poids du tissu adipeux blanc et de la graisse viscérale de l'épididyme, traduisant l'impact de *M. charantia* sur la résistance à l'insuline et sur l'obésité viscérale. Des principes actifs comme les goyasaponines I, II et III (Figure n° 17); les momordicosides A, C, F1, I et K (Figure n° 14) ainsi que les goyaglycosides a, b, c, d, e, f, g et h (Figure n° 13) ont été mis en évidence. Ces résultats ont été comparés à la rosiglitazone [273].

Chez des souris atteintes de sepsis, suite à une injection intrapéritonéale de LPS, l'ajout de poudre de fruits de *M. charantia* au régime alimentaire a pu induire une amélioration de la glycémie, une réduction de l'accumulation de graisse, une perte de poids et une

réduction des lipides sanguins tels que le cholestérol et les acides gras libres, via une activation des PPAR α et γ [67].

L'ajout de graines moulues de *M. charantia*, dans l'alimentation de rats obèses pendant cent jours, a entraîné une augmentation significative de l'expression du PPAR γ dans le TA et une diminution de l'expression du PPAR γ , du NF- κ B et de l'ARNm d'INF- γ dans le tissu cardiaque. Il a également été observé une réduction des taux sériques de glucose, de triglycérides, de cholestérol total, de LDL et une augmentation des taux de HDL. Ces observations tendent à montrer un effet cardioprotecteur de *M. charantia* [274].

Le jus de fruits frais de *M. charantia* administré par voie orale chez des rats diabétiques STZ, à raison de 6 ml/kg pendant vingt huit jours, a montré une activité hypoglycémique et hypolipidémiant significative et prolongée avec une diminution du poids corporel, notamment en raison de l'augmentation de l'expression du PPAR γ et comparativement à la pioglitazone [275].

L'administration orale de jus de fruits lyophilisé de *M. charantia* chez le rat obèse, à des doses de 0,75 %, 1 % et 1,25 % du poids corporel pendant six à sept semaines, a montré une augmentation de l'expression et de l'activité du PCG-1 α , qui interagit avec les PPAR α et γ , améliorant de ce fait la biogenèse de la mitochondrie et l'oxydation des acides gras. Il a également été observé une augmentation de l'expression et de l'activité de la CPT-1 (Carnitine Palmitoyl Transférase-I) qui est une enzyme mitochondriale permettant le transfert des acides gras du cytosol dans l'espace intermembranaire mitochondriale, et de l'AcylCoA Déshydrogénase mitochondriale qui est une enzyme catalysant la première réaction de la β -oxydation des acides gras. Une augmentation du découplage mitochondriale (UCP1/3) a également été observée. Ces résultats indiquent une oxydation accrue des lipides, tant au niveau hépatique que musculaire. Cette évolution du métabolisme et du profil lipidique a été corrélée avec une augmentation des taux d'adiponectine, à l'origine d'une meilleure sensibilité à l'insuline (Figure n° 40 et 41) [276].

Figure n° 40 : Effets et cibles moléculaires probables de *M. charantia* responsables de l'action sur l'obésité et le diabète [24].

Figure n° 41 : Mécanismes hypothétiques de *M. charantia* sur le métabolisme des graisses dans le tissu hépatique via les voies de médiation de l'AMPK-PPAR γ [24].

D'autres études montrent une modification du profil lipidique pouvant suggérer l'utilité de *M. charantia* dans le contrôle des altérations métaboliques associées au DT2.

La 11 β -HydroxyStéroïde Déshydrogénase de type 1 (11 β -HSD1) est une enzyme qui permet la transformation de la cortisone (forme inactive) en cortisol (hydrocortisone, forme active). Cette dernière, lorsque qu'elle est suractivée, pourrait jouer un rôle étiologique important dans le développement du DT2 et de l'obésité [278], alors que les souris déficientes en 11 β -HSD1 présentent une tolérance accrue au glucose, une résistance améliorée à l'insuline hépatique, une néoglucogenèse atténuée et un profil lipidique équilibré [279]. Ainsi, une étude *in vitro* a montré qu'un extrait® de *M. charantia* inhibait la 11 β -HSD1 de microsomes placentaires humains [280].

Il a été observé une diminution de l'expression du facteur de transcription lipogénique SREBP1c, ainsi qu'une diminution de l'expression et de l'activité des enzymes lipogéniques telles que l'ACC (Acetyl Coa Carboxylase) et la FAS (Fatty Acid Synthase) dans différentes études *in vitro* et *in vivo* :

- Dans un modèle cellulaire d'hépatome de rat avec un composé isolé des graines de *M. charantia*, l' α -ESA, via une activation croisée des voies PPAR α , AMPK et SIRT1 (Figure n° 39) [266].
- Chez la souris soumise à un régime riche en graisses pendant neuf semaines, supplémentée par un extrait aqueux lyophilisé de fruits de *M. charantia* (5 % de la ration alimentaire). Ces résultats ont montré un effet comparable à la thiazolidinedione (Figure n° 40) [281].
- Avec un extrait aqueux de fruits de *M. charantia* réduit sous forme de poudre et administré par tube intragastrique à raison de 5 g/kg pendant quatre semaines chez le rat nourri avec un régime riche en graisses [231].

Par ailleurs, il a été observé une diminution de l'expression et de l'activité d'autres enzymes lipogéniques telles que la 3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl Coenzyme A réductase (HMG CoA Réductase) ainsi que de la cholestérol 7 α -hydroxylase (qui intervient dans la vitesse de production des acides biliaires), à l'origine d'une modulation du profil lipidique, dans des études *in vivo* :

- Suite à l'ajout de poudre de fruits de *M. charantia* dans l'alimentation riche en graisses chez le rat pendant quatre semaines [282].

- Avec un extrait aqueux de fruits de *M. charantia* réduit sous forme de poudre et administré par tube intragastrique à raison de 5 g/kg pendant quatre semaines chez le rat nourri avec un régime riche en graisses [231].

Une augmentation de l'expression et de l'activité d'enzymes intervenant dans l'oxydation des acides gras, comme l'ACO et la CPT-1, pourrait participer à une modulation du profil lipidique. Cela a été observé dans différentes études *in vitro* et *in vivo* :

- Dans une culture cellulaire d'hépatome murin avec des extraits acétate d'éthyle de fruits et de graines de *M. charantia* [270].

- Avec un extrait aqueux de fruits de *M. charantia* réduit sous forme de poudre et administré par tube intragastrique à raison de 5 g/kg pendant quatre semaines chez le rat nourri avec un régime riche en graisses [231].

- A la suite de l'administration orale de jus de fruits lyophilisé de *M. charantia* chez le rat obèse, à des doses de 0,75 %, 1 % et 1,25 % du poids corporel pendant six à sept semaines [276].

- Avec l'ajout d'huile de graines de *M. charantia*, riche en α -ESA, dont la concentration oscillait entre 2,5 et 7,5 %, dans l'alimentation riche en graisses de souris pendant dix semaines [264].

Chez le rat diabétique, un extrait éthanolique de fruits de *M. charantia*, à des doses orales de 150 et 300 mg/kg pendant trente jours (groupe témoin traité avec du glibenclamide), a montré une action hypolipémiante dose dépendante avec une réduction significative des taux de TGs, de cholestérol total, des LDL, des VLDL ainsi qu'une augmentation des HDL [218]. Ces effets ont été observés avec un extrait polysaccharidique issu de fruits de *M. charantia*, administré par voie orale à raison de 150 à 300 mg/kg pendant vingt cinq jours chez le rat traité par l'isoprotérénol [233]. Les mêmes effets ont été obtenus également avec un autre extrait polysaccharidique issu de fruits de *M. charantia* chez le rat diabétique STZ [235], ainsi qu'avec un jus de fruits administré chez le rat diabétique à raison de 10 ml/kg sur une période de dix semaines [283]. *M. charantia* a réduit les taux de TGs, cholestérol, LDL et a augmenté le HDL de façon significative dans d'autres modèles murins [283-287].

Deux autres études *in vivo* ont montré une réduction du poids corporel, de la taille des adipocytes et des concentrations en triglycérides, notamment au niveau musculaire et hépatique, à la suite de l'administration orale de jus de fruits lyophilisé de *M. charantia* chez le rat obèse, à des doses de 0,75 %, 1 % et 1,25 %, pendant six à sept semaines

[276], ainsi qu'après la supplémentation en poudre de fruits de *M. charantia* (2 à 5% de la ration alimentaire) dans l'alimentation de souris obèses nourries avec un régime riche en graisses, pendant douze semaines [288]. Il convient tout de même de rajouter que cette modulation du profil lipidique serait due également à une diminution des taux de leptine [288].

Une fraction riche en saponines isolées de *M. charantia*, administrée à raison de 50 à 100 mg/kg, a inhibé la lipase pancréatique. C'est une enzyme importante car elle améliore la digestion des graisses en AGs, et son inhibition réduit le flux d'acides gras libres au niveau plasmatique [242].

Le jus de fruits frais de *M. charantia*, administré chez le rat diabétique STZ pendant vingt huit jours à raison de 6 ml/kg, a montré une diminution de la sécrétion hépatique de l'Apolipoprotéine B (Apo B) qui est la lipoprotéine primaire des LDL, de l'expression de l'Apo C-III présente dans les VLDL et une augmentation de l'expression de l'Apo A1, composant majeur des HDL [275]. Une diminution des concentrations d'Apo B100 (principalement synthétisé dans le foie) et d'ApoB48 (exclusivement synthétisé par l'intestin) a été observée également avec un extrait aqueux de fruits de *M. charantia* (1,5 %), administré pendant seize semaines chez la souris obèse et diabétique, réduisant ainsi les taux des LDL et des chylomicrons issus de l'alimentation [250].

III.1.6 - Régulation de la néoglucogénèse

Dans un modèle cellulaire d'hépatome de rat *in vitro*, l' α -ESA, isolé des graines de *M. charantia*, a montré une réduction de l'expression de FoxO1, facteur de transcription contrôlant l'expression de certaines enzymes intervenant dans la néoglucogénèse telles que la Glucose-6-Phosphatase (G6P) et la PhosphoEnolPyruvate CarboxyKinase (PEPCK) à l'origine d'une diminution de la production endogène de glucose. Ces effets seraient dus à une activation croisée des voies PPAR α , AMPK et SIRT1 (Figure n° 39) [266], cette voie étant commune à celle de l'insuline (Figure n° 28) [132-133].

Une diminution de l'activité des enzymes PEPCK et la G6P a été également observée avec un extrait aqueux de fruits de *M. charantia*, réduit sous forme de poudre et administré par tube intra-gastrique à raison de 5 g/kg pendant quatre semaines chez le rat nourri avec un régime riche en graisses, diminuant ainsi la production hépatique endogène de glucose et contribuant de ce fait à une normalisation de la glycémie [231].

Un extrait éthanolique de graines *M. charantia*, administré à raison de 200 mg/kg par voie orale chez le rat diabétique STZ, a entraîné une réduction de la glycémie, en diminuant d'une part la production de glucose au niveau hépatique par inhibition des enzymes clés de la néoglucogénèse (la glucose-6-phosphatase et la fructose-1,6-bisphosphatase), et d'autre part en augmentant l'utilisation du glucose par activation de la G6PDH (Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase), tant au niveau du foie que dans les globules rouges [289].

III.1.7 - Modulation de l'inflammation et du phénotypage du système immunitaire

Nous avons vu précédemment que l'inflammation de bas grade jouait un rôle causal très important dans l'insulino-résistance. Le système immunitaire peut être un régulateur de cette inflammation en s'infiltrant dans les tissus cibles de l'insuline, notamment le foie, le TA et le muscle squelettique et peut soutenir cette inflammation métabolique et donc favoriser l'insulino-résistance.

Le facteur nucléaire- κ B (NF- κ B) appartient à une famille de facteurs de transcription inductibles, qui régule un large éventail de gènes impliqués dans différents processus des réponses immunitaires et inflammatoires, notamment dans la médiation et l'induction de divers gènes pro-inflammatoires dans les cellules immunitaires innées comme les macrophages. La fonction pro-inflammatoire de NF- κ B a été largement étudiée dans les macrophages qui résident dans différents tissus comme le foie ou le tissu adipeux et qui sécrètent, lorsqu'ils sont activés, de nombreuses cytokines et chimiokines à vocation inflammatoire. L'inflammation implique également des composants immunitaires adaptatifs comme les lymphocytes T et notamment les CD4⁺ ainsi que d'autres acteurs tels que les polynucléaires et les mastocytes dont nous ne parlerons pas ici [147].

Les kinases du stress MAPK (comme ERK1/2, p38 et JNK) peuvent jouer un rôle très important dans la réponse inflammatoire. Elles peuvent être activées lors d'un stress cellulaire ou d'une exposition à des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , et la suppression de l'activation de JNK protège contre la mort cellulaire induite par le TNF- α [147].

De plus, les MAPK ont une activité sérine/thréonine kinase, à l'origine d'une phosphorylation de résidus sérine/thréonine des IRS. Cette phosphorylation va limiter leur

activation et ralentir la transduction du signal de l'insuline. Ainsi, la suractivation des MAPK peut induire une insulino-résistance (Figure n° 29) [130, 132-134].

Différentes études *in vitro* et *in vivo* sur différents extraits de *M. charantia* ont montré une action de régulation et d'inhibition du NF- κ B et de JNK à l'origine d'une diminution de l'inflammation et d'une amélioration de la signalisation de l'insuline.

Une diminution de l'expression et de l'activité du NF- κ B a été observée *in vitro* dans différents modèles de culture :

- Avec le BG-4, peptide issu des graines de *M. charantia*, qui a montré une réduction de la translocation dans le noyau du NF- κ B, ainsi qu'une réduction de l'activité de ERK1/2 et de STAT3 (leurs activations peuvent stimuler la voie de signalisation NF- κ B) dans une culture de macrophages stimulés par le LPS [59].
- Avec un extrait éthanolique de pulpe de fruits de *M. charantia* dans une culture cellulaire de macrophages traités au LPS [290].
- Avec un extrait aqueux éthanolique de fruits non murs de *M. charantia* dans un modèle de cellules β pancréatiques [291].
- Avec une fraction soluble dans le butanol d'un extrait de placenta de fruits de *M. charantia* dans une culture cellulaire de macrophages traités au LPS [62].
- Avec un triterpène issu de fruits de *M. charantia*, le 5 β ,19-époxy-25-méthoxy-cucurbita-6,23-dièn-3 β ,19-diol, dans une culture de lignée cellulaire de foie de souris traitées au TNF α [254].

Une diminution de l'expression et de l'activité du NF- κ B a été observée *in vivo* :

- Au niveau hépatique chez le rat diabétique STZ suite à l'ajout de l' α -ESA et l'acide punique [229].
- Au niveau du tissu adipeux chez le rat obèse avec de la poudre de fruits de *M. charantia* à raison de 300 mg/kg pendant huit semaines [292].
- Au niveau du tissu adipeux et du tissu cardiaque avec l'ajout de graines moulues de *M. charantia* pendant cent jours dans l'alimentation de rats obèses [274].
- Au niveau sanguin chez des souris atteintes de sepsis (suite à une injection intrapéritonéale de LPS) avec l'ajout de poudre de pulpe de fruits de *M. charantia* au régime alimentaire pendant quatre semaines [67].
- Au niveau neurologique chez des souris nourries avec un régime riche en graisses et supplémentées en extrait méthanolique de jus de fruits de *M. charantia* pendant seize semaines [66].

- Au niveau des cardiomyocytes avec un extrait polysaccharidique issu de fruits de *M. charantia* administré par voie orale à raison de 150 à 300 mg/kg pendant vingt cinq jours chez le rat traité par l'isoprotérénol [233].

Une diminution de l'expression et de l'activité de JNK a été observée *in vitro* :

- Avec des extraits aqueux et éthanolique de fruits non murs de *M. charantia* dans un modèle de cellules β pancréatiques [291].
- Avec une fraction soluble dans le butanol d'un extrait de placenta de fruits de *M. charantia* dans une culture cellulaire de macrophages traités au LPS [62].

Cela a également été observé *in vivo* :

- Dans le muscle et le tissu adipeux de rats soumis à un régime riche en graisses avec l'ajout de poudre de fruits de *M. charantia* (1 à 3 %) pendant six semaines [293].
- Au niveau du foie de rongeurs obèses soumis à l'ajout dans l'alimentation de l' α -ESA et de l'acide punicique isolés des graines de *M. charantia* [229].

Une diminution de l'expression et de l'activité des cytokines inflammatoires, le TNF α et l'IL-6, a été observée *in vitro* dans différents types de cultures [59, 62, 65, 254, 291] et *in vivo* au niveau hépatique [253, 294], musculaire [233, 293], dans le tissu adipeux [66, 288, 293, 295], dans le sang [66-67, 229, 253] et dans le cerveau [66], chez le rongeur soumis à un régime riche en graisses. D'autres cytokines ont été régulées par différents extraits de *M. charantia* et notamment l'IL-1 β , *in vitro* [62, 65, 254, 290] et *in vivo* [66-67, 233].

L'ajout de poudre de fruits de *M. charantia* dans l'alimentation de rats (1 à 3 % de la ration alimentaire) avec un régime riche en graisses, pendant six semaines, a montré une réduction de la translocation nucléaire de NF- κ B ainsi qu'une diminution de son activité se traduisant par une diminution des niveaux d'IL-6 et de TNF- α dans les muscles et le TA. De ce fait, il a été observé une augmentation des niveaux de phosphorylation et d'activité des IRS-1 et d'Akt, traduisant une augmentation de la transduction de la signalisation de l'insuline et une normalisation de la glycémie [293].

La poudre de fruits de *M. charantia*, administrée à raison de 300 mg/kg chez le rat obèse pendant huit semaines et comparativement à la pioglitazone, a entraîné une diminution de l'activité du NF- κ B et de JNK dans le TA, ceci participant à réduire l'inflammation présente avec une réduction des taux d'IL-6 et de TNF α , ainsi qu'une hausse mesurée de l'IL-10. Il a également été observé au niveau du microbiote intestinal une diminution marquée de la proportion de bactéries opportunistes productrices d'endotoxines et une

augmentation du nombre d'espèces productrices de butyrate participant à la réduction de l'inflammation [292].

L'ajout de poudre de pulpes de fruits de *M. charantia* au régime alimentaire pendant quatre semaines, chez des souris atteintes de sepsis provoquée par une injection intrapéritonéale de LPS, a montré une réduction des niveaux d'expression du NF- κ B, d'iNOS, de COX-2 et des cytokines IL-6, TNF α et PGE2 au niveau sanguin [67].

Deux autres études ont indiqué une diminution de l'expression et de l'activité de JNK et de SOCS-3 au niveau hépatique, comparativement à la metformine, avec d'une part un extrait éthanolique de pulpe de fruits de *M. charantia* chez le rat diabétique pendant huit semaines [253], et d'autre part avec un extrait éthanolique de fruits de *M. charantia*, à raison de 400 mg/kg chez le rat soumis à un régime riche en graisses pendant huit semaines [294].

Dans un modèle de rats diabétiques et obèses, l'administration orale d'un extrait méthanolique de fruits de *M. charantia*, à raison de 40 mg/kg pendant trente jours, a montré une diminution des niveaux d'expression et d'activité de COX-2, de certaines métalloprotéases (MMP2 et MMP9) et du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Ces effets seraient dus à la présence de saponines triterpéniques [296].

- Modification du profil et de l'activité des *macrophages* :

Une modification de l'activité des macrophages a été étudiée dans différents types de culture de macrophages traités au LPS *in vitro* :

- Un extrait éthanolique de pulpe de fruits de *M. charantia* s'est montré le plus actif par rapport à une décoction et à un extrait acétate d'éthyle pour diminuer l'expression du NF κ B, d'iNOS, de PGE2 et de l'IL-1 β . Les composés phénoliques semblent participer à l'activité, notamment l'acide gentsique [290].
- Le BG-4, peptide issu des graines de *M. charantia*, a montré une réduction de la translocation dans le noyau du NF- κ B ainsi que de l'activité de ERK1/2 et de STAT3 (leurs activations peuvent activer la voie de signalisation du NF- κ B). L'impact du BG-4 sur ces différentes voies de signalisation peut expliquer la réduction observée de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF α [59].
- La fraction soluble dans le butanol d'un extrait de fruits de placenta de *M. charantia* a montré une inhibition de la phosphorylation des MAPK (p38, JNK et ERK) ainsi que

du NF- κ B. Les composants de la fraction active de courge amère ont été identifiés comme étant la 1- α -linoléoyl-lysophosphatidylcholine (LPC), le 2- α -linoléoyl-LPC, le 1-lynoléoyl-LPC et le 2-linoléoyl-LPC (Figure n° 22) [62].

- Les triglycérides à chaîne courte et moyenne comme l'acide caprique, l'acide laurique et l' α -ESA ainsi que des acides dicarboxyliques dont les acides octanedioïque, nonanedioïque et décanedioïque, mis en évidence à partir d'un extrait acétate d'éthyle de fruits de *M. charantia*, ont entraîné une inhibition de la production de PGE₂, qui est un médiateur pro-inflammatoire important [297].
- Les acides phénoliques et les flavonoïdes, notamment l'acide gallique et la quercétine, issus de jus de fruits lyophilisés de *M. charantia*, ont montré une diminution des taux d'IL-1 β , d'IL-6 et de TNF α et une augmentation de la production d'IL-10 de façon significative [65].

Par ailleurs, l'ajout de poudre de fruits de *M. charantia* dans l'alimentation (2 à 5 %) de souris obèses nourries avec un régime riche en graisses, pendant douze semaines, a montré un changement phénotypique dans la polarisation des macrophages avec une diminution de la proportion des macrophages M1 et une augmentation des M2 dans le TA épiddidymaire. Il s'en est suivi une diminution de l'expression des cytokines inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-6. Une diminution de l'expression et du nombre de mastocytes a également été observée. En effet, les mastocytes peuvent sécréter des cytokines telles que l'INF γ et l'IL-6, ceux-ci pouvant activer les macrophages et les polariser vers un profil M1 pro-inflammatoire [288].

En outre, la supplémentation par un extrait méthanolique de jus de fruits de *M. charantia*, chez des souris nourries avec un régime HFD pendant seize semaines, a induit une diminution des taux plasmatiques de cytokines chimiotactiques appelées chimiokines telles que le MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1), le MIP-1 α (Macrophage Inflammatory Proteins) et le M-CSF (Monocyte-Colony Stimulating Factor). Ceci a pour conséquence une diminution de l'infiltration des monocytes/macrophages au niveau des tissus périphériques sensibles à l'insuline mais aussi à travers la BHE dans le cadre de la neuro-inflammation induite par le régime riche en graisses. Un changement phénotypique a également été observé avec une polarisation des M1 vers les M2 et une augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-5 et l'IL-10. Ces effets seraient dus à la présence d'acides phénoliques tels que l'acide gallique, l'acide caféique, de flavonoïdes comme la quercétine, la catéchine; ainsi qu'une chalcone, la trans-chalcone [66].

Une diminution de l'attractivité des monocytes/macrophages a également été observée dans d'autres modèles d'études : *in vitro* avec la fraction butanolique d'un extrait de placenta de fruits de *M. charantia* qui a montré une diminution de la production de CCL5 (Ligand 5 de la chimiokine motif CC) qui est un agent chimio-attractif puissant des monocytes [62], et *in vivo* avec l'ajout de poudre de fruits de *M. charantia*, dans l'alimentation de rongeurs obèses nourris avec un régime riche en graisses, qui a induit une diminution des taux de MCP-1, notamment dans le TA epididymaire [288, 295].

- Modification du profil et de l'activité des *lymphocytes* :

Dans une culture de macrophages traités au LPS *in vitro*, une fraction butanolique d'un extrait de placenta de *M. charantia* a montré une diminution de la production de CCL5 (Ligand 5 de la chimiokine motif CC) qui est un agent chimio-attractif puissant des cellules T, notamment les LT CD4+ [62].

Dans une culture de cellules mononuclées humaines, le jus de fruits de *M. charantia* (10 à 100 µg/ml pendant six jours) a entraîné une modification phénotypique des lymphocytes, avec une polarisation des Th1 vers les Th2, se traduisant par une diminution de la production de cytokines telles que l'IL-2 et l'IFN-γ et une augmentation de l'IL-4 et l'IL-10. Il convient de rajouter que le jus de tiges feuillées de *M. charantia* dans les mêmes concentrations et dans les mêmes conditions de culture a plutôt orienté la polarisation lymphocytaire vers les Th1 avec un rapport IFN-γ/IL-4 tourné vers l'INF-γ. Cette différence observée pourrait orienter l'utilisation du jus de tiges feuillées vers des problèmes d'infections et d'immunodéficience [225].

Un extrait de poudre de fruits de *M. charantia* a montré une augmentation des taux de TGF-β et d'IL-10 ainsi qu'une diminution des taux d'IL-7 dans une culture cellulaire Caco-2 traduisant une polarisation des lymphocytes Th1 vers les Th2. Ces résultats *in vitro* ont été confirmés *in vivo* chez le rongeur avec une augmentation intestinale et plasmatique des taux de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et le TGF-β [298]. Une polarisation des lymphocytes vers les Th2 a également été observée dans d'autres études *in vivo* chez le rongeurs avec du jus de fruits [226], et avec de la poudre de pulpe de fruits de *M. charantia* [67], induisant une diminution des cytokines telles que l'IL-2 et l'INFγ et une augmentation de l'IL-10.

La supplémentation par un extrait méthanolique de fruits de *M. charantia*, chez des souris nourries avec un régime HFD pendant seize semaines, a induit une modulation phénotypique des lymphocytes avec une polarisation des Th1/Th17 vers les Th2 au niveau neurologique comme au niveau périphérique, avec une réduction des niveaux d'expression de cytokines inflammatoires comme le TNF α , l'IL-6, l'IL-1 β , l'IL-17 et l'IL-22 et une augmentation de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-5, l'IL-10 et l'IL-13 [66].

III.1.8 - Impact sur les complications micro- et macro-vasculaires

Des études sur *M. charantia* ont été réalisées pour évaluer son impact sur les complications micro- et macro-vasculaires du DT2 comme la rétinopathie, la neuropathie et la néphropathie diabétique et les complications cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde.

L'hypertension est un facteur de risque des pathologies cardiovasculaires, et est une des complications à long terme du DT2. L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur capable de contracter les vaisseaux sanguins et de stimuler la production de vasopressine et d'aldostérone. L'angiotensine II est formée à partir de l'angiotensine I via une réaction catalysée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine-I (ACE) dans le système rénine-angiotensine. Il a également été signalé que l'angiotensine II pouvait induire la libération de ROS en activant la NADP oxydase dans les muscles vasculaires lisses, ces ROS pouvant détériorer les structures rénales [299], le stress oxydatif jouant un rôle important dans l'hypertension [300].

Dans un modèle de rats traités au sulfate de fer, au nitroprussiate de sodium (NTP) et au cisplatine et induisant un stress oxydatif et de l'hypertension, les extraits aqueux et méthanoliques de feuilles de *M. charantia* ont montré une diminution des taux de malondialdéhyde (MDA) traduisant une diminution dose dépendante de la peroxydation lipidique dans le rein. Il a également été observé une inhibition de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-I (ACE) induisant un effet anti-hypertenseur. Ces effets seraient notamment dus à la présence d'acides phénoliques tels que l'acide gallique, l'acide chlorogénique, l'acide caféique, l'acide ellagique et des flavonoïdes tels que la quercétine, la quercitrine, le kaempférol et la rutine. Les résultats enregistrés ont été plus prononcés avec l'extrait méthanolique qu'avec l'extrait aqueux [299, 301-302].

Un extrait de jus de fruits de *M. charantia*, administré chez des rats diabétiques STZ pendant vingt huit jours à raison de 6 ml/kg, a montré une diminution de l'activité de la PKC- β par rapport au groupe contrôle diabétique sous rosiglitazone. *M. charantia* pourrait ainsi aider à prévenir les complications vasculaires impliquant à la fois des micro-vaisseaux et les artères de la rétine, des glomérules rénaux et l'aorte [275].

L'ajout de graines moulues de *M. charantia*, pendant cent jours dans l'alimentation de rats obèses, a entraîné une augmentation de l'expression du PPAR γ dans le tissu adipeux de manière significative et une régulation à la baisse de l'expression du PPAR γ , du NF- κ B et de l'INF- γ dans le tissu cardiaque. Il a également été observé une réduction des taux sériques de glucose, de triglycérides, de cholestérol total, des LDL et une augmentation des taux des HDL. Ces observations tendent à montrer un effet cardioprotecteur de *M. charantia* [274].

Chez des rats traités par l'isoprotérénol (ISP), un extrait polysaccharidique issu de fruits de *M. charantia*, administré par voie orale à raison de 150 à 300 mg/kg pendant vingt cinq jours, a permis d'améliorer de manière significative les dommages cardiaques provoqués par l'ISP et d'induire un effet cardioprotecteur. Dans cette étude, il a été observée une diminution de la peroxydation lipidique avec une réduction des niveaux de malondialdéhyde, une augmentation de l'activité des enzymes anti-oxydantes (SOD et catalase) ainsi que des niveaux du facteur de transcription Nrf2 (qui intervient dans l'induction d'un ensemble d'enzymes anti-oxydantes telles que la GST et la NADPH et d'enzymes de détoxification de phase II). En outre, il a été observé une modification du profil lipidique avec une diminution des taux de triglycérides, des VLDL et LDL, une augmentation des HDL, une diminution des marqueurs de la fonction cardiaque (ALAT, créatine kinase, lactate déhydrogénase) ainsi qu'une diminution des marqueurs inflammatoires tels que le NF- κ B, le TNF- α , l'IL-1 β et l'iNOS [232-234, 236].

Les observations histologiques et ultra-structurelles révèlent également qu'un autre extrait polysaccharidique de fruits de *M. charantia*, comparativement à la metformine, a pu atténuer la progression de la néphropathie diabétique induite par la streptozotocine chez le rat en protégeant efficacement les reins des dommages oxydatifs induits par l'hyperglycémie, notamment par élévation des enzymes anti-oxydantes (SOD, GPx et catalase) et par une augmentation de l'expression et de l'activité de la voie Nrf2 [235-236].

III.1.9 - Impact sur la neuro-inflammation

Une augmentation du flux métabolique dans le cerveau pendant la suralimentation et l'obésité peut orchestrer une réponse au stress, une perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE), le recrutement de cellules immunitaires inflammatoires à partir du sang périphérique et l'activation de cellules microgliales conduisant à une neuro-inflammation. Aussi, la supplémentation par un extrait méthanolique de jus de fruits de *M. charantia*, chez des souris nourries avec un régime HFD pendant seize semaines, a entraîné une diminution de l'activation des cellules gliales (astrocytes et microglies), une modification du phénotype immunitaire des macrophages et des lymphocytes avec une polarisation des M1 vers les M2 et des Th1/Th17 vers les Th2, ainsi qu'une diminution de l'expression et de l'activité du NFκB [66].

Le jus de fruits de *M. charantia* a également induit une correction des anomalies structurelles des nerfs périphériques (région de la myéline, surface de fibres myélinisées) chez le rat diabétique [303-305].

III.2 - Etudes chez l'homme

Dans un essai clinique randomisé, réalisé à double insu, contrôlé contre placebo, incluant 24 patients DT2 non traités pharmacologiquement et ayant une HbA1c entre 7 et 9 % et un indice de masse corporelle (IMC) entre 25 et 34,9; l'administration pendant trois mois d'un extrait de *M. charantia* (2000 mg/jour) a montré une augmentation significative de la sécrétion totale d'insuline ainsi que des diminutions significatives du poids corporel, de l'IMC, du tour de taille, de l'HbA1C, et de la tolérance au glucose à 2 heures dans le test de tolérance au glucose OGTT (Oral Test Tolerance Glucose) [306].

Dans un autre essai randomisé, réalisé à double insu, contrôlé contre placebo et incluant 40 sujets diabétiques en surpoids ou obèses, un extrait de feuilles de *M. charantia*, administré par voie orale sous forme de comprimés à raison de 100 mg/kg/j juste avant un repas standard, a montré des niveaux d'insuline significativement plus élevés (~48 %), ainsi qu'une glycémie post-prandiale significativement plus basse que le placebo. Aucun effet indésirable n'a été observé [307].

Le polypeptide-pancréatique (polypeptide-p), appelé parfois « insuline végétale », extrait à partir des fruits et des graines *M. charantia* notamment, a été décrit pour la première fois en 1974. Ce peptide est constitué de 166 résidus acides aminés et ressemble beaucoup à l'insuline bovine, à l'exception d'un acide aminé supplémentaire, la méthionine [308-309]. Le composé est négatif dans les essais immunologiques contre l'insuline bovine et ne provoquerait apparemment pas de réponse antigénique chez l'être humain. La recherche clinique étudiant les effets du polypeptide-p sur la glycémie a montré qu'il présente une plus grande activité lorsqu'il est injecté par voie sous-cutanée par rapport à l'administration orale car il peut être désactivé par les enzymes protéolytiques des intestins [310]. Une diminution significative de la glycémie a été observée dans une étude clinique chez neuf patients diabétiques avec un début d'action 30 minutes après l'injection sans aucune réaction d'hypersensibilité enregistrée [311].

Dans un essai contrôlé randomisé effectué sur huit semaines, 75 patients atteints d'un DT2 non compliqué, et recevant une dose stable d'antidiabétiques oraux (metformine et glibenclamide), ont été divisés en 3 groupes de 25 recevant soit un placebo (comprimé de riboflavine), soit 1000 mg ou 1500 mg de *M. charantia* sous forme de comprimé® (extrait non cité). Les résultats les plus significatifs ont été obtenus avec le groupe recevant 1500 mg/jour de *M. charantia* avec une plus grande régulation de la glycémie, notamment de la glycémie post-prandiale, ainsi que dans l'amélioration du profil lipidique avec une diminution du cholestérol total, des taux des LDL et une augmentation des HDL. De plus, une diminution des niveaux de MDA a été observée traduisant une réduction du stress oxydatif et de la peroxydation lipidique, mettant ainsi en évidence un rôle bénéfique cardioprotecteur. Seul les taux de triglycérides n'ont pas été modifiés entre les groupes. Deux participants ont signalé un léger inconfort gastro-intestinal sous forme de dyspepsie transitoire s'estompant après une semaine et ont pu finir l'étude [312].

Chez 100 sujets diabétiques non compliqués et non insulino-dépendants, la consommation d'une suspension aqueuse homogénéisée de pulpe de fruits de *M. charantia* a montré une réduction significative (en moyenne de 18%) des taux de glucose sériques à jeun et post-prandiaux chez 86 personnes alors que 5 personnes n'ont montré qu'une diminution du glucose sérique à jeun. Cependant l'essai n'était pas randomisé entre le placebo et *M. charantia* [313].

Dans une étude randomisée, effectuée à double insu, et contrôlée par placebo, 38 patients diabétiques DT2 sans traitements ont été séparés en deux groupes de 19 : un groupe

prenant en continu 6 g/j de pulpe de fruits séchés de *M. charantia* (contenant 6,26 +/- 0,28 mg de charantine) sous forme de gélule et un groupe prenant un placebo pendant seize semaines. Le poids corporel, l'indice de masse corporelle (IMC) et la pression artérielle (TA) ne différaient pas entre les participants de chaque groupe. Après seize semaines de traitement, la réduction de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale dans le groupe *M. charantia* était supérieure à celle du groupe placebo (0,50 vs 0,20 %) indiquant une réduction du statut de glycation des protéines. Il n'y a pas eu de modifications des valeurs d'ASAT, d'ALAT et de créatinine suggérant une bonne tolérance générale des participants. Quelques effets indésirables transitoires ont toutefois été répertoriés : des diarrhées (n=5) et des flatulences (n=8) sans qu'aucun participant n'ait quitté l'étude [314].

Dans un essai multicentrique, randomisé, effectué à double insu, et d'une durée de quatre semaines, 120 patients diabétiques DT2 non compliqués et sans traitements médicamenteux ont été répartis en quatre groupes de traitements parallèles : trois groupes recevant 500 mg/j (31), 1000 mg/j (30) et 2000 mg/j (29) de poudre de pulpe de fruits séchés de *M. charantia* (contenant 0,04/0,05 % de charantine) et un groupe recevant 1000 mg/j de metformine (30). La poudre de riz grillée a été utilisée comme placebo de *M. charantia* et le lactose a été utilisé comme placebo de la metformine. La but de la présente étude était d'analyser les niveaux de fructosamine, ce test étant destiné à évaluer le contrôle glycémique au cours des 2 à 3 semaines précédentes et à évaluer des modifications récentes de l'état glycémique. Les résultats de l'étude ont mis en évidence une réduction significative des taux de fructosamine chez les patients ayant reçu 2000 mg/j de *M. charantia* et dans le groupe metformine. En revanche, les diminutions de la glycémie à jeun et après une charge orale de glucose de deux heures n'ont été significatives qu'avec le groupe metformine [315]. Dans le cadre d'un autre essai clinique, contrôlé, randomisé, chez 50 patients diabétiques ayant un traitement anti-diabétique, aucun changement statistiquement significatif de la fructosamine sérique dans le temps n'a été observé avec un dosage plus important de poudre de fruits séchés *M. charantia* (6000 mg/j) par rapport au placebo (riboflavine), après quatre semaines de traitement [316]. Cette différence de résultats entre ces deux études, malgré des doses de *M. charantia* plus importante, pourrait s'expliquer par une différence d'origine de la matière première, des concentrations en principes actifs différentes, une dénaturation des molécules lors de la période de séchage des fruits, voir au cours de la fabrication des comprimés.

Dans une étude randomisée en double aveugle, réalisée pendant dix semaines, 90 patients diabétiques DT2, sans complications et tous en surpoids, ont été répartis en 3 groupes de 32, 33 et 30 recevant respectivement soit 2000 mg/j, soit 4000 mg/j de poudre de pulpe de fruits de *M. charantia*, soit 2500 mg/j de glibenclamide. Le riz en poudre et le lactose ont été utilisés comme placebos respectivement pour les groupes *M. charantia* et glibenclamide. Les résultats de l'étude indiquent une diminution significative de l'HbA1c dans les trois groupes (respectivement de 0,85 / 1,15 et 1,55 %), ainsi qu'une réduction significative de la glycémie à jeun dans les trois groupes (respectivement à 133,70 / 126,40 et 117 mg/dl pour une valeur de départ proche des 140 mg/dl). Une amélioration significative de la glycémie à 2 heures après un test de tolérance au glucose OGTT n'a été observée que dans le groupe de référence (glibenclamide). Ces résultats indiquent donc un effet hypoglycémiant de *M. charantia* inférieur au glibenclamide. Cependant, une modification significative du profil lipidique a été observée dans les groupes 1 et 2 avec une réduction des taux de triglycérides, du cholestérol total, des LDL, une augmentation des HDL, une réduction du rapport cholestérol total/HDL, contrairement au groupe glibenclamide. Il convient également de rajouter une diminution du taux d'acide sialique plasmatique (PSA) dans le groupe 1 et 2 et une augmentation des concentrations dans le groupe glibenclamide (son taux plasmatique élevé peut refléter un processus athérosclérotique). De rares troubles digestifs comme des brûlures d'estomac et des ballonnements ont été répertoriés. Ainsi, l'ensemble de ces résultats indiquent une amélioration des facteurs de risque cardiovasculaires associés au DT2 par modulation du profil lipidique et pouvant indiquer des propriétés anti-athérogènes [317].

Dans une étude ouverte randomisée, phase II contrôlée, 85 patients diabétiques DT2 ont été divisés en deux groupes : 64 recevant 1200 mg/j de poudre de fruits séchés de *M. charantia* et 21 recevant un placebo pendant quatre vingt dix jours. Les résultats de l'étude indiquent une réduction statistiquement significative de la glycémie à jeun (14,59 % vs une augmentation de 2,12 %) ainsi qu'une réduction de la glycémie post prandiale (22,21 % vs 3,71 %). La réduction de l'HbA1c est également significative (0,78 % vs 0,2 %). Une réduction non significative a été observée en ce qui concerne le poids corporel et les niveaux de cholestérol total, des LDL, des VLDL et des TGs. Aucun effets indésirables n'a été enregistré [318].

Dans une étude multicentrique de phase III ouverte, randomisée et contrôlée, 123 patients diabétiques DT2 ont été divisés en deux groupes : 83 recevant 1200 mg/j de poudre de fruits séchés de *M. charantia* et 40 recevant de la metformine (1000 mg/j) pendant quinze

semaines. Les résultats de l'étude indiquent une réduction significative de la glycémie à jeun (réduction en moyenne de 14,52 mg/dl) et de l'HbA1c (0,27 %) dans le groupe *M. charantia* mais en deçà du groupe metformine (28,34 mg/dl / 0,62 %) [319].

Dans un essai prospectif, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo chez des patients diabétiques DT2 sur une durée de quatre mois, l'apport d'un extrait de fruits, en association avec du glibenclamide et/ou de la metformine, a induit une meilleure régulation de la glycémie suite à une charge orale de glucose ainsi que de la glycémie à jeun. Cela montre un effet synergique de *M. charantia* avec les traitements médicamenteux [320-321] ainsi qu'une meilleure régulation de l'HbA1c en association avec des traitements oraux conventionnels [322].

Dans une étude contrôlée, randomisée, réalisée à simple insu, 72 patients ont été divisés en 2 groupes de 36 prenant soit 1500 mg/j d'extrait de poudre de fruits séchés de *M. charantia*, soit un placebo. Après une supplémentation de trois mois, le poids corporel, l'IMC et la glycémie à jeun ont été réduits de manière significative dans le groupe *M. charantia*. Un seul patient a déclaré avoir une réaction légère (nausées et vertiges) et a été retiré de l'étude. Aucun autre effet indésirable n'a été enregistré [323].

Une méta-analyse récente a évalué l'efficacité des préparations à base de *M. charantia* (extrait de fruit, pulpe de fruit, feuille, graine) dans le contrôle glycémique, dans l'amélioration du profil lipidique et dans le contrôle du poids corporel chez des patients atteints de DT2 ou ayant une intolérance au glucose. Cette méta-analyse portait sur huit études (n = 507) avec des essais contrôlés randomisés, à double insu, un seul à simple insu. Les essais où les patients étaient co-administrés avec d'autres médicaments ont été exclus de la méta-analyse. Les participants étaient tous adultes, de sexe et de pays différents. Ils ont eu un suivi d'une à seize semaines et un risque global de biais faible à élevé. Les résultats obtenus suggèrent une réduction moyenne de la glycémie à jeun (- 25,03 mg/dL), de l'HbA1C (- 0,20 %), des LDL (- 5,86 mg/dL), du cholestérol total (- 6,29 mg/dL) et des triglycérides (- 16,22 mg/dL) dans le groupe de participants ayant reçu un extrait de *M. charantia*. De plus, il a été observé une réduction moyenne significative du poids corporel (- 3,45 kg). Cependant, cette méta-analyse présentait certaines limitations. En effet, les participants avaient un statut différent, diabétique DT2, prédiabétique ou en surpoids, le nombre d'études incluses était trop faible, les doses de *M. charantia* étaient trop variables (de 500 à 6000 mg/j), ainsi qu'une durée de traitement trop courte [324].

Une autre méta-analyse, plus récente, a évalué l'efficacité des préparations à base de *M. charantia* (extraits de fruit non mur, pulpe de fruit, graine, feuille) dans la réduction du taux de glucose plasmatique chez des patients atteints de pré-diabète et de diabète de type 2. Cette méta-analyse comprenait dix études sur le DT2 (n = 1045) avec des essais randomisés et non randomisés. Les participants étaient tous adultes, de sexe et de pays différents. Ils ont eu un suivi de quatre à seize semaines et un risque global de biais modéré à élevé. Les résultats obtenus suggèrent que les préparations à base de *M. charantia*, prises par voie orale à des doses de 2000 à 6000 mg/j pendant au moins quatre semaines, réduisent significativement la glycémie à jeun (- 0,72 mmol/L), la glycémie post-prandiale (- 1,43 mmol/L) et l'HbA1c (- 0,26 %). La glycémie à jeun a également été réduite dans le pré-diabète (- 0,31 mmol/L), ce qui indique une action potentielle de *M. charantia* dans le contrôle de la glycémie. Les préparations de *M. charantia* ont montré une amélioration du contrôle glycémique chez les patients atteints de DT2, cependant, cette méta-analyse conclut à des résultats de qualité faible à très faible. En effet, par exemple, la majorité des études ne contenaient que des informations partielles ou inadéquates sur le matériel botanique et la composition de la préparation, et ne portaient que sur un faible nombre de participants. Par conséquent, il serait nécessaire de poursuivre les recherches et de mener des essais cliniques de haute qualité afin de répondre à des questions spécifiques concernant l'innocuité, l'efficacité, la dose spécifique et la durée requise pour obtenir un contrôle glycémique optimal avec des préparations à base de *M. charantia* dans le DT2 [325].

Les différences d'efficacité observées d'une étude à l'autre peuvent être attribuées à différents facteurs [17] :

- Propre à la plante : le climat, la qualité du sol, et le moment de la récolte; la partie utilisée; le mode de préparation choisi (un chauffage trop important par exemple peut dénaturer certains principes actifs).
- Standardisation de l'étude : la durée, la méthodologie statistique [326], les détails de la conception et la conduite de l'étude (critères d'inclusion / exclusion, origine ethnique des patients, taux d'abandon...). Certaines études n'étaient pas réalisées en double aveugle, n'étaient pas contrôlées ou non randomisées [327], tandis que d'autres présentaient un risque de biais [328].

Près de 20 % des études ont reçu un score de qualité égal ou supérieur à deux sur l'échelle de Jadad, qui permet d'évaluer de manière indépendante la qualité méthodologique d'un essai clinique, ce score allant de 0 (très faible) à 5 (rigoureux) [329].

Les effets indésirables fréquemment rapportés étaient liés au tractus gastro-intestinal : hyperacidité / brûlures d'estomac, nausées et / ou vomissements, diarrhée, gêne abdominale, augmentation de l'appétit, constipation et flatulence [306, 314, 317, 325-326, 330]. Ces symptômes étaient transitoires et ont été classés en grade 1 [314]. Des effets indésirables liés au système nerveux central; maux de tête et vertiges ont été rapportés également [306, 317, 319, 323, 325]. Les autres effets indésirables, moins fréquents, étaient des éruptions cutanées [317] et de l'hypotension [319]. Certains auteurs ont conclu que les effets secondaires n'étaient pas significatifs [319]. D'autres études n'ont rapporté aucun effets indésirables [316, 321, 327].

Conclusion

Le diabète constitue un problème de santé publique majeur, il est l'une des principales urgences mondiales du XXI^{ème} siècle en matière de santé.

Momordica charantia L., connue sous le nom de melon amer, est un arbuste grimpant faisant partie de la famille des Cucurbitacées. Elle est cultivée et utilisée en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud, à la fois pour l'alimentation humaine et pour son utilisation traditionnelle dans le traitement de diverses maladies telles que le diabète.

Environ 228 composés différents ont été isolés de *M. charantia*, principalement à partir des feuilles, des graines et des fruits non mûrs. On y retrouve de nombreux composés actifs tels que des acides phénoliques; des flavonoïdes; des triterpènes de type cucurbitane sous forme libres ou glycosylées; des karavilagénines; des kuguacines; des momordicines; des kuguaosides; des kuguaglycosides; des charantosides; des momordicosides; des karavilosides; des lipides; une huile essentielle et d'autres composés appartenant à d'autres familles chimiques.

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo*, réalisées sur *M. charantia*, ont mis en évidence des actions pharmacologiques intéressantes dans le diabète DT2, notamment des activités hypoglycémiantes, anti-hyperglycémiantes, anti-oxydantes et régulatrices des dyslipidémies.

Différents extraits de *M. charantia* ont entraîné une protection et une amélioration de la structure du pancréas, du nombre des cellules pancréatiques sécrétrices d'insuline et de ses taux sériques, traduisant une action sécrétagogue de l'insuline. Ces actions seraient dues en partie à une augmentation significative de l'activité des enzymes anti-oxydantes telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase, la glutathion peroxydase (GPx), la glutathion-S-transférase (GST), ainsi qu'une augmentation du glutathion réduit (GSH), permettant de protéger davantage les différentes structures du pancréas.

Il a été mesuré également une amélioration de la transduction du signal de l'insuline dans les tissus cibles de l'insuline tels que le foie, le tissu adipeux et les muscles squelettiques, se traduisant par une augmentation du nombre de transporteurs GLUT4, à l'origine d'une meilleure régulation de la glycémie. Ces régulations positives seraient dues à l'activation d'une enzyme clé du métabolisme énergétique, appelée AMPK, qui intervient dans le

métabolisme énergétique, dans la régulation du métabolisme glucidique (augmentation de GLUT4 notamment), dans le métabolisme lipidique (réduction de la synthèse des acides gras et augmentation de leur catabolisme), dans la prolifération cellulaire, ainsi que dans la fonction mitochondriale et la biogenèse de la mitochondrie. Ces effets seraient également dus à l'activation de facteurs de transcription, les PPARs, notamment les PPAR α et γ , qui interviennent dans la régulation du métabolisme glucidique et lipidique, à travers une augmentation du catabolisme des acides gras, une modulation de la différenciation adipocytaire, dans la fonction mitochondriale et la biogenèse de la mitochondrie, ainsi que dans le métabolisme du glucose.

La normalisation de la glycémie pourrait être liée à une réduction de l'expression et de l'activité de certaines enzymes intervenant dans la néoglucogénèse, à l'origine d'une diminution de la production endogène de glucose. Ces effets seraient dus à une activation croisée des voies PPAR α et AMPK notamment.

D'autres études ont montré une modification du profil lipidique pouvant suggérer l'utilité de *M. charantia* dans le contrôle des altérations métaboliques associées au DT2. Il a été observé une amélioration du profil lipidique se traduisant par une réduction des taux de triglycérides, de cholestérol total, des cholestérols LDL et VLDL, et une augmentation du cholestérol HDL.

L'inflammation de bas grade peut jouer un rôle causal très important dans l'insulino-résistance. Le système immunitaire peut être un régulateur de cette inflammation en s'infiltrant dans les tissus cibles de l'insuline, notamment le foie, le TA et le muscle squelettique et peut soutenir cette inflammation métabolique et donc favoriser l'insulino-résistance. *M. charantia* intervient sur le métabolisme glucidique et lipidique à travers une modulation de l'expression et de l'activité de certaines familles de cellules immunitaires, notamment les macrophages et les lymphocytes.

En outre, des études ont mis en évidence que des extraits de *M. charantia* pourraient aider à prévenir les complications vasculaires impliquant à la fois des micro-vaisseaux et les artères de la rétine, les glomérules rénaux et l'aorte, en induisant notamment un effet anti-hypertenseur, cardioprotecteur et néphroprotecteur, ainsi qu'en améliorant le profil lipidique et en réduisant la peroxydation lipidique.

De nombreuses études chez l'homme ont montré que différents extraits de *M. charantia*, majoritairement hydro-alcooliques, pouvaient être bénéfiques chez le patient diabétique DT2, en induisant une augmentation significative de la sécrétion totale d'insuline ainsi que des diminutions significatives du poids corporel, de l'IMC, du tour de taille, de l'HbA1C, et de la tolérance au glucose à 2 heures dans le test de tolérance au glucose OGTT et de la glycémie post-prandiale. En outre, il a été observé une amélioration du profil lipidique ainsi qu'une réduction de la peroxydation lipidique, mettant en évidence un rôle bénéfique cardioprotecteur. Les effets indésirables sont rares. Les plus fréquemment rapportés étaient liés au tractus gastro-intestinal (transitoires, de grade 1).

Il existe des différences significatives de résultats entre les différentes études. Les différences d'efficacité d'une étude à l'autre peuvent être expliquées par des différences au niveau des parties de plantes sélectionnées, de la qualité et des modes de préparation des différents extraits. Par ailleurs la durée, la méthodologie, le risque de biais, le manque de standardisation, peuvent aussi expliquer ces différences de résultats.

Malgré un nombre important d'études réalisées chez *M. charantia*, *in vitro* ou *in vivo*, montrant des activités pharmacologiques très intéressantes sur le diabète DT2, les études cliniques ne sont pas assez homogènes. Il serait par conséquent nécessaire de poursuivre les recherches et de mener des essais cliniques de haute qualité afin de répondre à des questions spécifiques concernant l'innocuité, l'efficacité, la dose spécifique et la durée requise, afin d'obtenir un contrôle glycémique optimal avec des préparations à base de *M. charantia* dans le DT2.

Bibliographie

1. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> - Consulté en janvier 2019.
2. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete> (Consultation décembre 2018).
3. Schaefer H and Renner SS - A three-genome phylogeny of *Momordica* (Cucurbitaceae) suggests seven returns from dioecy to monoecy and recent long-distance dispersal to Asia - *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2010;54(2): 553-60.
4. Walters TW and Decker-Walters DS - Balsampear (*Momordica charantia*, Cucurbitaceae) - *Journal of Economic and Taxonomic Botany*. 1998;42:286-88.
5. Miniraj N, Prasanna KP and Peter KV - Bitter gourd *Momordica charantia* app. genetic improvement of vegetable plants. Pergamon Press. 1993:239-46.
6. Decker-Walters DS - Cucurbits, sanskrit, and the indo-aryans - *Economic Botany*, 1999;53(1):98-112.
7. Giuliani C, Tani C and Maleci Bini L - Micromorphology and anatomy of fruits and seeds of bitter melon (*Momordica charantia* L., Cucurbitaceae). *Acta Societatis Botanicorum Poloniae Impact*. 2016;85(1):3490.
8. Ahmad N, Hasan N, Ahmad Z, Zishan M and Zohrameena S - *Momordica charantia*: For traditional uses and pharmacological actions - *The Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2016;6:40-4.
9. Gupta M, Sharma S, Gautam A and Bhaduria R - *Momordica charantia* L. (Karela): Nature's silent healer - *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2011;11:32-7.
10. Poolperm S and Jiraungkoorskul W - An update review on the anthelmintic activity of bitter gourd, *Momordica charantia* - *Pharmacognosy Reviews*. 2017;11(21):31-34.
11. Integrated Taxonomic Information System (ITIS), *Momordica charantia* - https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=22399#null - Consultation Décembre 2018.
12. www.tropicos.org, *Momordica charantia*. Consulté en janvier 2019.
13. Frolidi G - *Momordica charantia*, nel trattamento fitoterapico dell'iperglicemia - *Fitoterapia*, 2006.
14. Pitchakarn P, Suzuki S, Ogawa K, Pompimon W, Takahashi S, Asamoto M, Limtrakul P and Shirai T - Induction of G1 arrest and apoptosis in androgen-dependent human

prostate cancer by Kuguacin J, a Triterpenoid from *Momordica charantia* leaf - Cancer Letters. 2011;306(2):142-50.

15. https://fr.wikipedia.org/wiki/Momordica_charantia - Consulté en décembre 2018.
16. Joseph B and Jini D - Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency - Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 2013;3(2):93-102.
17. Efird JT, Choi YM, Davies SW, Mehra S, Anderson EJ and Katunga LA - Potential for improved glycemic control with dietary *Momordica charantia* in patients with insulin resistance and pre-diabetes - International Journal of Environmental Research and Public Health. 2014;11(2):2328-45.
18. National Nutrient Database for Standard Reference 1 Release - USDA. April, 2018 (Consultation décembre 2018).
19. Bakare RI, Magbagbeola OA, Akinwande AI and Okunowo OW -Nutritional and chemical evaluation of *Momordica charantia* - Journal of Medicinal Plants Research 2010;4:2189-93.
20. Horax R, Hettiarachchy N, Over K, Chen P and Gbur E - Extraction, fractionation and characterization of bitter melon seed proteins - Journal of Agricultural and Food Chemistry 2010;58(3):1892-97.
21. Upadhyay A, Agrahari P and Singh DK - A review on salient pharmacological features of *Momordica charantia* - International Journal of Pharmacology 2015;11(5): 405-13.
22. Dandawate PR, Subramaniam D, Padhye SB and Anant S - Bitter melon: a panacea for inflammation and cancer - Chinese Journal of Natural Medicines 2016,14(2): 81-100.
23. Grossmann ME, Mizuno NK, Dammen ML, Schuster T, Ray A and Cleary MP - Eleostearic Acid inhibits breast cancer proliferation by means of an oxidation-dependent mechanism - Cancer Prevention Research. 2009;2(10):879-86.
24. Alam MA, Uddin R, Subhan N, Rahman MM, Jain P and Reza HM - Beneficial role of bitter melon supplementation in obesity and related complications in metabolic syndrome - Journal of Lipids 2015;496169:18.
25. Singh J, Cumming E, Manoharan G, Kalasz H et Adeghate E - Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of *Momordica charantia*: Active constituents and modes of actions - The Open Medicinal Chemistry Journal. 2011;5(Suppl 2):70-7.
26. Kubola J and Siriamornpun S - Phenolic contents and antioxidant activities of bitter gourd (*Momordica charantia* L.) leaf, stem and fruit fraction extracts *in vitro* - Food Chemistry. 2008;110(4):881-90.

27. Horax R, Hettiarachchy N and Chen P - Extraction, quantification, and antioxidant activities of phenolics from pericarp and seeds of bitter melons (*Momordica charantia*) harvested at three maturity stages (Immature, Mature, and Ripe) - Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2010;58(7):4428-33.
28. Ahamad J, Amin S and Mir SR - *Momordica charantia* Linn. (Cucurbitaceae): Review on Phytochemistry and Pharmacology - Research Journal of Phytochemistry. 2017;11:53-65.
29. Liu JQ, Chen JC, Wang CF and Qiu MH - New cucurbitane triterpenoids and steroidal glycoside from *Momordica charantia* - Molecules. 2009;14(12):4804-13 .
30. Kimura Y, Akihisa T, Yuasa N, Ukiya M, Suzuki T, Toriyama M, Motohashi S and Tokuda H - Cucurbitane-type triterpenoids from the fruit of *Momordica charantia* - Journal of Natural Products. 2005;68(5):807-9.
31. Murakami T, Emoto A, Matsuda H and Yoshikawa M - Medicinal foodstuffs. XXI. Structures of new cucurbitane-type triterpene glycosides, goyaglycosides-a, -b, -c, -d, -e, -f, -g, and -h, and new oleanane-type triterpene saponins, goyasaponins I, II, and III, from the fresh fruit of Japanese *Momordica charantia* L. - Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2001;49(1):54-63.
32. Nhiem NX, Kiem PV, Minh CV, Ban NK, Cuong NX, Tung NH, Ha le M, Ha do T, Tai BH, Quang TH, Ngoc TM, Kwon YI, Jang HD and Kim YH - alpha-Glucosidase inhibition properties of cucurbitane-type triterpene glycosides from the fruits of *Momordica charantia* - Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2010;58(5):720-4.
33. Handa GJ, Singh M, Sharma L, Kaul A and Zafar R- Hypoglycemic principle of *Momordica charantia* seeds - Indian Journal of Natural Products and Resources. 1990;6:16-19.
34. Chang CI, Chen CR, Liao YW, Cheng HL, Chen YC and Chou CH - Cucurbitane-type triterpenoids from *Momordica charantia* - Journal of Natural Products. 2006;69(8):1168-71.
35. Chang CI, Chen CR, Liao YW, Cheng HL, Chen YC and Chou CH - Cucurbitane-type triterpenoids from the stems of *Momordica charantia* - Journal of Natural Products. 2008;71(8):1327-30.
36. Pitipanapong J, Chitprasert S, Goto M, Jiratchariyakul W, Sasaki M and Shotipruk A - New approach for extraction of charantin from *Momordica charantia* with pressurized liquid extraction - Separation and Purification Technology. 2007;52(3).
37. Chen JC, Liu WQ, Lu L, Qiu MH, Zheng YT, Yang LM, Zhang XM, Zhou L and Li ZR - Kuguacins F-S, cucurbitane triterpenoids from *Momordica charantia* - Phytochemistry. 2009;70(1):133-40.

38. Nakamura S, Murakami T, Nakamura J, Kobayashi H, Matsuda H and Yoshikawa M - Structures of new cucurbitane-type triterpenes and glycosides, karavilagenins and karavilosides, from the dried fruit of *Momordica charantia* L. in Sri Lanka - Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2006;54(11):1545-50.
39. Raina K, Kumar D and Agarwal R - Promise of bitter melon (*Momordica charantia*) bioactives in cancer prevention and therapy - Seminars in Cancer Biology. 2016;40-41: 116–29.
40. Akihisa T, Higo N, Tokuda H, Ukiya M, Akazawa H, Tochigi Y, Kimura Y, Suzuki T and Nishino H - Cucurbitane-type triterpenoids from the fruits of *Momordica charantia* and their cancer chemopreventive effects - Journal of Natural Products. 2007;70(8):1233-9.
41. Hsiao PC, Liaw CC, Hwang SY, Cheng HL, Zhang LJ, Shen CC, Hsu FL and Kuo YH - Antiproliferative and hypoglycemic cucurbitane-type glycosides from the fruits of *Momordica charantia* -Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2013;6(11): 22979-86.
42. Desai S and Tatke P - Charantin: An important lead compound from *Momordica charantia* for the treatment of diabetes - Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2015;3(6):163-66.
43. Tan MJ, Ye JM, Turner N, Hohnen-Behrens C, Ke CQ, Tang CP, Chen T, Weiss HC, Gesing ER, Rowland A, James DE and Ye Y - Antidiabetic activities of triterpenoids isolated from bitter melon associated with activation of the AMPK pathway - Chemistry & Biology. 2008;15(3):263-73.
44. Chen JC, Lu L, Zhang XM, Zhou L, Li ZR and Qiu MH - Eight new cucurbitane glycosides, kuguaglycosides A – H, from the root of *Momordica charantia* L. - Helvetica chimica acta. 2008;91(5):920-29.
45. Zhao GT, Liu JQ, Deng YY, Li HZ, Chen JC, Zhang ZR, Zhou L and Qiu MH - Cucurbitane-type triterpenoids from the stems and leaves of *Momordica charantia* - Fitoterapia. 2014;95:75-82.
46. Cheng BH, Chen JC, Liu JQ, Zhou L and Qiu MH - Cucurbitane-Type Triterpenoids from *Momordica charantia* - Helvetica chimie acta. 2013;96(6):1111-20.
47. Matsuda H, Nakamura S, Murakami T and Masayuki Yoshikawa - Structure of new cucurbitane-type triterpenes and glycosides, karavilagenins D and E, and karavilosides VI, VII, VIII, IX, X, and IX, from the fruit of *Momordica charantia* - Heterocycles. 2007;71(2):331-41.

48. Haixia Z, Xiaozuo Z, Yawei W, Mancanq L and Zhide H - Analysis of vicine in bitter melon samples by polyglycol-C8 solid phase with high performance liquid chromatography - Chinese Journal of Analytical Chemistry. 2004;3:408-108.
49. Braca A, Siciliano T, D'Arrigo M and Germanò MP - Chemical composition and antimicrobial activity of *Momordica charantia* seed essential oil - Fitoterapia. 2008;79(2):123-5.
50. Guo-Jie Y, Bao-Yuan L, Shan-Wei J, Rui-Qing Q and Yu W - Primary structure of β -momorcharin, a ribosome-inactivating protein from the seeds of *Momordica charantia* Linn (Cucurbitaceae) - Chinese Journal of Chemistry. 1999;17(6):658-73.
51. Li YL, Ma K, Wu HM, Ye GJ, Jin SW and Wang Y - Structure determination of glycopeptide of p-momorcharin - Chinese Journal of Chemistry. 1999;17(5):516-25.
52. Zhang F, Li WW, Yeung HW, Chen S, Wang Y, Lin X, Dong Y and Wang J - Crystals of α -momorcharin. A new ribosome-inactivating protein - Journal of Molecular Biology. 1990;214(3):625-6.
53. Xiong JP, Xia ZX, Zhang L, Ye GJ, Jin SW and Wang Y - Crystallization and preliminary crystallographic study of β -momorcharin - Journal of Molecular Biology. 1994;238(2):284-5.
54. Yuan YR; Xiong JP and Xia ZX - The determination and refinement of three-dimensional structure of β -momorcharin at 2.4Å resolution - Chinese Chemical Letters. 1995;6(12):1053-4.
55. Feng Z, Li WW and Yeung HW - Crystals of α -Momorcharin a new ribosome-inactivating protein - Journal of Molecular Biology. 1990;214:625-26.
56. Wang S, Zheng Y, Yan J, Zhu Z, Wu Z and Ding Y - α -momorcharin: a ribosome-inactivating protein from *Momordica charantia*, possessing DNA cleavage properties - Protein & Peptide Letters. 2013;20(11):1257-63.
57. Lee-Huang S, Huang PL, Nara PL, Che HC, Kung HF, Huang P, Huang HI and Huang PL - MAP 30: a new inhibitor of HIV-1 infection and replication - FEBS Letters. 1990;272(1-2):12-8.
58. Rybak S, Lin J, Newton D, Kung H, Monks A, Chen H, Huang P and Leehuang S - In-vitro antitumor-activity of the plant ribosome-inactivating proteins map-30 and gap-31 - International Journal of Oncology. 1994;5(5):1171-6.
59. Jones LD, Panglolia P, Krishnan HB and Dia VP - BG-4, a novel bioactive peptide from *Momordica charantia*, inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in THP-1 human macrophages - Phytomedicine. 2018;42:226-32.

60. Dia VP and Krishnan HB - BG-4, a novel anticancer peptide from bitter gourd (*Momordica charantia*), promotes apoptosis in human colon cancer cells - Scientific Reports. 2016;6:33532.
61. Ahmad Z, Zamhuri KF, Yaacob A, Siong CH, Selvarajah M, Ismail A and Nazrul Hakim M - *In vitro* anti-diabetic activities and chemical analysis of polypeptide-k and oil isolated from seeds of *M. charantia* (bitter gourd). *Molecules*, 2012,17(8): 9631-40.
62. Kobori M, Nakayama H, Fukushima K, Ohnishi-Kameyama M, Ono H, Fukushima T, Akimoto Y, Masumoto S, Yukizaki C, Hoshi Y, Deguchi T and Yoshida M - Bitter gourd suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory responses - *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008;56(11):4004-11.
63. Gupta S, Raychaudhuri B, Banerjee S, Das B, Mukhopadhyaya S and Datta SC - Momordicatin purified from fruits of *Momordica charantia* is effective to act as a potent antileishmania agent - *Parasitology International* 2010;59(2):192-7.
64. Nhiem NX, Yen PH, Ngan NT, Quang TH, Kiem PV, Minh CV, Tai BH, Cuong NX, Song SB and Kim YH - Inhibition of nuclear transcription factor- κ B and activation of peroxisome proliferator-activated receptors in HepG2 cells by cucurbitane-type triterpene glycosides from *Momordica charantia* - *Journal of Medicinal Food*. 2012;15(4):369-77.
65. Lin JY and Tang CY - Strawberry, loquat, mulberry, and bitter melon juices exhibit prophylactic effects on LPS-induced inflammation using murine peritoneal macrophages. *Food Chemistry*, 2008;107(4):1587-96.
66. Nerurkar PV, Johns LM, Buesa LM, Kipyakwai G, Volper E, Sato R, Shah P, Feher D, Williams PG and Nerurkar VR - *Momordica charantia* (bitter melon) attenuates high-fat diet-associated oxidative stress and neuroinflammation - *Journal of Neuroinflammation* 2011;8:64.
67. Chao CY, Sung PJ, Wan WH and Kuo YH - Anti-inflammatory effect of *Momordica charantia* in sepsis mice - *Molecules*. 2014;19:12777-88.
68. Ullah M, Showkat M, Ahmed UN, Islam S and Absar N - Evaluation of *Momordica charantia* L. fruit extract for analgesic and anti-inflammatory activities using *in vivo* assay. *Research Journal of Medical Plant Research*, 2012(3):236-44.
69. Manabe M, Takenaka R, Nakasa T and Okinaka O - Induction of anti-inflammatory responses by dietary *Momordica charantia* L. (bitter gourd) - *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 2003;67(12):2512-7.
70. Brandao DO, Guimaraes GP, Santos RL, Junior FJ, Da Silva KM, De Souza FS and Macedo RO - Model analytical development for physical, chemical, and biological

characterization of *Momordica charantia* vegetable drug - Journal of Analytical Methods in Chemicals 2016;(3):1-15.

71. Gupta M, Sharma S and Bhadauria R - *In vitro* efficacy of *Momordica charantia* extracts against phytopathogenic fungi *Fusarium oxysporum* . Journal of Biopesticides 2016;9(1):8-22.
72. Wang S, Zheng Y, Xiang F, Li S et Yang G - Antifungal activity of *Momordica charantia* seed extracts toward the pathogenic fungus *Fusarium solani* L. Journal of food and drug analysis 2016;24(4):881-87.
73. Bourinbaiar AS and Lee-Huang S - The activity of plant-derived antiretroviral proteins MAP30 and GAP31 against *Herpes simplex virus in vitro* - Biochemical and Biophysical Research Communications. 1996;219(3):923-9.
74. Fan JM, Zhang Q, Xu J, Zhu S, Ke T, Gao DF and Xu YB - Inhibition on Hepatitis B virus *in vitro* of recombinant MAP30 from bitter melon - Molecular Biology Reports. 2009;36(2):381-8.
75. Puri M, Kaur I, Kanwar RK, Gupta RC, Chauhan A and Kanwar JR - Ribosome inactivating proteins (RIPs) from *Momordica charantia* for anti viral therapy - Current Molecular Medicine. 2009;9(9):1080-94.
76. Chen JC, Liu WQ, Lu L, Qiu MH, Zheng YT, Yang LM, Zhang XM, Zhou L and Li ZR - Kuguacins F-S, cucurbitane triterpenoids from *Momordica charantia* - Phytochemistry. 2009;70(1):133-40.
77. Chen J, Tian R, Qiu M, Lu L, Zheng Y and Zhang Z. - Trinorcucurbitane and cucurbitane triterpenoids from the roots of *Momordica charantia* - Phytochemistry. 2008;69(4):1043-8.
78. Yeşilada E, Gürbüz I and Shibata H - Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* activity - Journal of Ethnopharmacology 1999;66(3):289-93.
79. Raish M, Ahmad A, Ansari MA, Alkharfy KM, Aljenoobi FI, Jan BL, Al-Mohizea AM, Khan A and Ali N - *Momordica charantia* polysaccharides ameliorate oxidative stress, inflammation, and apoptosis in ethanol-induced gastritis in mucosa through NF-kB signaling pathway inhibition - International Journal of Biological Macromolecules. 2018;111:193-99.
80. Gürbüz I, Akyüz C, Yeşilada E and Sener B - Anti-ulcerogenic effect of *Momordica charantia* L. fruits on various ulcer models in rats - Journal of Ethnopharmacology. 2000;71(1-2):77-82.

81. Alam S, Asad M, Asdaq SM and Prasad VS - Antiulcer activity of methanolic extract of *Momordica charantia* L. in rats - Journal of Ethnopharmacology 2009;123(3): 464-9.
82. Olasehinde GI, Ojorongbe O, Adeyeba AO, Fagade OE, Valecha N, Ayanda IO, Ajayi AA and Egwari LO - *In vitro* studies on the sensitivity pattern of *Plasmodium falciparum* to anti-malarial drugs and local herbal extracts - Malaria Journal 2014;13:63.
83. Dandawate PR, Subramaniam D, Padhye SB and Anant S - Bitter melon: a panacea for inflammation and cancer - The Chinese Journal of Natural Medicines. 2016;14(2): 81-100.
84. Ghosh A, Chowdhury N and Chandra G - Plant extracts as potential mosquito larvicides - Indian Journal of Medical Research. 2012;135(5):581-98.
85. Brennan VC, Wang CM and Yang WH - Bitter melon (*Momordica charantia*) extract suppresses adrenocortical cancer cell proliferation through modulation of the apoptotic pathway, steroidogenesis, et insulin-like growth factor type 1 receptor/RAC- α Serine/Threonine-Protein Kinase signaling - Journal of Medicinal Food. 2012;15(4):325-34.
86. Pitchakarn P, Ogawa K, Suzuki S, Takahashi S, Asamoto M, Chewonarin T, Limtrakul P and Shirai T - *Momordica charantia* leaf extract suppresses rat prostate cancer progression *in vitro* and *in vivo* - Cancer Science. 2010;101(10):2234-40.
87. Xiong SD, Yu K, Liu XH, Yin LH, Kirschenbaum A, Yao S, Narla G, DiFeo A, Wu JB, Yuan Y, Ho SM, Lam YW and Levine AC - Ribosome-Inactivating Proteins isolated from dietary bitter melon induce apoptosis and inhibit histone deacetylase-1 selectively in premalignant and malignant prostate cancer cells - Journal International du Cancer. 2009;125(4):774-82.
88. Pitchakarn P, Ohnuma S, Pintha K, Pompimon W, Ambudkar SV and Limtrakul P - Kuguacin J isolated from *Momordica charantia* leaves inhibits P-glycoprotein (ABCB1)-mediated multidrug resistance - The Journal of Nutritional Biochemistry. 2012;23(1):76-84.
89. Shobha C, Vishwanath P, Suma M, Prashant A, Rangaswamy C and Gowdappa B - *In vitro* anti-cancer activity of ethanolic extract of *Momordica charantia* on cervical and breast cancer cell lines - International Journal of Health & Allied Sciences. 2015;4(4): 210-17.
90. Kai H, Akamatsu E, Torii E, Kodama H, Yukizaki C, Akagi I, Ino H, Sakakibara Y, Suiko M, Yamamoto I, Okayama A, Morishita K, Kataoka H and Matsuno K -

Identification of a bioactive compound against adult T-cell leukaemia from bitter gourd seeds - *Plants*. 2014;3(1):18-26.

91. Suknuntha K, Thita T, Togarrati PP, Ratanachamnong P, Wongtrakoongate P, Srihirun S, Slukvin I and Hongeng S - Wnt signaling inhibitor FH535 selectively inhibits cell proliferation and potentiates imatinib-induced apoptosis in myeloid leukemia cell lines - *International Journal of Hematology*. 2017;105(2):196-205.
92. Zhang J, Huang Y, Kikuchi T, Tokuda H, Suzuki N, Inafuku K, Miura M, Motohashi S, Suzuki T and Akihisa T - Cucurbitane triterpenoids from the leaves of *Momordica charantia*, and their cancer chemopreventive effects and cytotoxicities - *Chemistry Biodiversity*. 2012;9(2):428-40.
93. Sun Y, Huang PL, Li JJ, Huang YQ, Zhang L, Huang PL and Lee-Huang S - Anti-HIV agent MAP30 modulates the expression profile of viral and cellular genes for proliferation and apoptosis in AIDS-related lymphoma cells infected with Kaposi's sarcoma-associated virus - *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;287(4):983-94.
94. Chen CR, Liao YW, Wang L, Kuo YH, Liu HJ, Shih WL, Cheng HL and Chang CI - Cucurbitane triterpenoids from *Momordica charantia* and their cytoprotective activity in tert-butyl hydroperoxide-induced hepatotoxicity of HepG2 cells - *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2010;58(12):1639-42.
95. Fan X, He L, Meng Y, Li G, Li L and Meng Y - A-MMC and MAP30, two ribosome-inactivating proteins extracted from *Momordica charantia*, induce cell cycle arrest and apoptosis in A549 human lung carcinoma cells - *Molecular Medicine Report*. 2015;11(5):3553-8.
96. Yasuda S, Yogosawa S, Izutani Y, Nakamura Y, Watanabe H and Sakai T - Cucurbitacin B induces G2 arrest and apoptosis via a reactive oxygen species-dependent mechanism in human colon adenocarcinoma SW480 cells - *Molecular Nutrition Food Research*. 2009;54(4):559-65.
97. Muhammad N, Steele R, Isbell TS, Philips N and Ray RB - Bitter melon extract inhibits breast cancer growth in preclinical model by inducing autophagic cell death - *Oncotarget*. 2017;8(39):66226-36.
98. Zhuo RJ, Wang F, Zhang XH, Zhang JJ, Xu J, Dong W and Zou ZQ - Eleostearic Acid inhibits growth and induces apoptosis in breast cancer cells via HER2/HER3 signaling - *Molecular Medicine Reports*. 2014;9(3):993-8.
99. Cao JQ, Zhang Y, Cui JM and Zhao YG - Two new cucurbitane triterpenoids from *Momordica charantia* L. *Chinese Chemical Letters*. 2011;22(5):583-86.

100. Agrawal RC and Beohar T - Chemopreventive and anticarcinogenic effects of *Momordica charantia* extract - Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2010;11(2):371-5.
101. Pitchakarn P, Suzuki S, Ogawa K, Pompimon W, Takahashi S, Asamoto M, Limtrakul P and Shirai T - A Triterpenoid from *Momordica charantia* Leaf, modulates the progression of androgen-independent human prostate cancer cell line, PC3 - Food and Chemical Toxicology. 2012;50(3-4):840-7.
102. Ray RB, Raychoudhuri A, Steele R and Nerurkar P - Bitter melon (*Momordica charantia*) extract inhibits breast cancer cell proliferation by modulating cell cycle regulatory genes and promotes apoptosis - Cancer Research. 2010;70(5):1925-31.
103. İlhan M, Bolat IE, Süntar İ, Kutluay Köklü H, Uğar Çankal DA, Keleş H and Küpeli Akkol E - Topical application of olive oil macerate of *Momordica charantia* L. promotes healing of excisional and incisional wounds in rat buccal mucosa - Archives of Oral Biology. 2015;60(12):1708-13.
104. Piskin A, Altunkaynak BZ, Tumentemur G, Kaplan S, Yazici OB and Hokelek M - The beneficial effects of *Momordica charantia* (bitter gourd) on wound healing of rabbit skin - The Journal of Dermatological Treatment. 2014;60(12):1708-13.
105. Teoh SL, Latiff AA and Das S - The effect of topical extract of *Momordica charantia* (bitter gourd) on wound healing in nondiabetic rats and in rats with diabetes induced by streptozotocin - Clinical and Experimental Dermatology. 2009;34(7):815-22.
106. Louis Monnier - Diabétologie - Elsevier Masson - 2014.
107. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete> - Consultation en décembre 2018.
108. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/ref_ap-s_dt2_vf.pdf - Consultation décembre 2018.
109. https://www.federationdesdiabetiques.org/sites/default/files/field/documents/idf_atlas_8e_fr.pdf - Fédération Internationale du Diabète - Atlas 8ème édition 2017 - Consultation décembre 2018.
110. World Health Organization - Global Health Estimates 2016 Summary Tables - 2017 Consultation décembre 2018.
111. Ley SH, Hamdy O, Mohan V et Hu FB - Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies - The Lancet. 2014;383(9933):1999-2007.
112. Frouhi NG and Wareham NJ - The EPIC-Interact study: a study of the interplay between genetic and lifestyle behavioral factors on the risk of type 2 diabetes in european populations - Current Nutrition Reports. 2014;3(4):355-63.

113. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E and PREDIMED Study Investigators - Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial - *Diabetes Care*. 2011;34(1):14-9.
114. Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K et Yu X - Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis - *European Journal of Clinical Nutrition*. 2015;69(11):1200-8.
115. Goldenberg R, Punthakee Z and Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee - Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome - *Canadian Journal of Diabetes*. 2013;37(1): 369-72.
116. American Diabetes Association - Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes - *Diabetes Care* 2018;41(Supplement 1):13-27.
117. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/hba1c> - Consultation décembre 2018.
118. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/neuropathie> - Consultation décembre 2018.
119. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/pieds> Consultation décembre 2018.
120. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/retinopathie> - Consultation décembre 2018.
121. <https://www.provisu.ch/fr/maladies-les-plus-frequentes/retinopathie-diabetique.html> - Consultation décembre 2018.
122. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insuffisance-renale> - Mise à jour 01/10/17. Consultation décembre 2018.
123. Lim AKH - Diabetic nephropathy - complications and treatment - *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2014;7:361-81.
124. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/nephropathie> - Consultation décembre 2018.
125. Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, Murray CJ and Ezzati M - Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher than optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment - *Lancet*. 2006;368(9548):1651-9.

- 126.Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, Gobin R, Seshasai SR, Forouhi NG, Sigurdsson G, Danesh J and Gudnason V - Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik Prospective Study and systematic review - *PLoS Med.* 2010;7(5):e1000278.
- 127.Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A and del Cañizo-Gómez FJ - Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? - *World Journal of Diabetes.* 2014;5(4):444-70.
- 128.<https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/coeur-arteres> - Consultation décembre 2018.
- 129.Saltiel AR and Kahn CR - Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism - *Nature.* 2001;414(6865):799-806.
- 130.Bashan N, Kovsan J, Kachko I, Ovadia H and Rudich A - Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species - *Physiological Reviews.* 2009;89(1):27-71.
- 131.Harmel E - Rôle et régulation de la protéine kinase AMPK au niveau intestinal - *Médecine humaine et pathologie* -Thèse de l'université Claude Bernard Lyon 1 - 2012.
- 132.Hemmings BA and Restuccia DF - PI3K-PKB/Akt pathway - *Cold Spring Harbor Perspectives.* 2012;4(9):a011189.
- 133.Manning BD and Toker A - AKT/PKB signaling: navigating the network - *Cell.* 2017;169(3):381-405.
- 134.White MF - IRS proteins and the common path to diabetes - *The American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2002;283(3):413-22.
- 135.Um SH, D'Alessio D and Thomas G - Nutrient overload, insulin resistance, and ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1 - *Review Cell Metabolism.* 2006;3(6):393-402.
- 136.Egawa K, Maegawa H, Shimizu S, Morino K, Nishio Y, Bryer-Ash M, Cheung AT, Kolls JK, Kikkawa R and Kashiwagi A - Protein-tyrosine phosphatase-1B negatively regulates insulin signaling in I6 myocytes and fao hepatoma cells - *The Journal of Biological Chemistry.* 2001;276(13):10207-11.
- 137.Shi K, Egawa K, Maegawa H, Nakamura T, Ugi S, Nishio Y and Kashiwagi A - Protein-tyrosine phosphatase 1B associates with insulin receptor and negatively regulates insulin signaling without receptor internalization - *Journal of Biochemistry.* 2004;136(1):89-96.
- 138.Ravichandran LV, Esposito DL, Chen J and Quon MJ - Protein kinase C-zeta phosphorylates insulin receptor substrate-1 and impairs its ability to activate

- phosphatidylinositol 3-kinase in response to insulin - *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(5):3543-9.
- 139.Barbara B. Kahn et Jeffrey S. Flier - Obesity and insulin resistance - *Journal of Clinical Investigation*. 2000;106(4):473-81.
- 140.Serra-Majem L, Roman B and Estruch R - Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review - *Nutrition Reviews*. 2006;64(2 Pt 2): 27-47.
- 141.Lihn AS, Pedersen SB and Richelsen B - Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity - *Obesity Reviews*. 2005;6(1):13-21.
- 142.Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL and Saltiel AR - Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity - *Diabetes*. 2007;56(1):16-23.
- 143.Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL and Ferrante, Jr. AW - Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue - *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1796-808.
- 144.Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA and Chen H - Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance - *Journal of Clinical Investigation* 2003;112(12):1821-30.
- 145.Kawai T and Akira S - Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity - *Immunity*. 2011;34(5):637-50.
- 146.Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H and Flier JS - TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance - *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(11):3015-25.
- 147.Liu T, Zhang L, Joo D and Sun SC - NF- κ B signaling in inflammation - *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2017;2:17023.
- 148.<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale> - Consultation en Janvier 2019.
- 149.Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F and Boden G - Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha - *Diabetes*. 2002;51(7):2005-11.
- 150.Glass CK and Olefsky JM - Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance - *Cell Metabolism*. 2012;15(5):635-45.
- 151.Glass CK and Olefsky JM - Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance - *Cell Metabolism*. 2012;15(5):635-45.

152. Forman HJ and Torres M - Reactive oxygen species and cell signaling respiratory burst in macrophage signaling - *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(12 Pt 2):4-8.
153. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, Tuncman G, Görgün C, Glimcher LH and Hotamisligil GS - Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes - *Science*. 2004;306(5695):457-61.
154. Cao H - Adipocytokines in obesity and metabolic disease - *Journal of Endocrinology*. 2014;220(2):47-59.
155. Schenk S, Saberi M et Olefsky JM - Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation - *Journal of Clinical Investigation*. 2008;118(9):2992-3002.
156. Dali-Youcef N - Lessons learned from metabolic inflammation in insulin resistance development - *Medicine of Metabolic Diseases*. 2015;9(3):279-91.
157. Sun K, Kusminski CM and Scherer PM - Adipose tissue remodeling and obesity - *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(6):2094-2101.
158. Molofsky AB, Van Gool F, Liang HE, Van Dyken SJ, Nussbaum JC, Lee J, Bluestone JA and Locksley RM - Interleukin-33 and IFN- γ counter-regulate Group 2 innate lymphoid cell activation during immune perturbation - *Immunity*. 2015; 43(1):161-74.
159. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA, Sonnenberg GF, Thome JJ, Farber DL, Lutfy K, Seale P and Artis D - Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity - *Nature*. 2015;519(7542):242-6.
160. Trujillo ME and Scherer PE - Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome - *Journal of Internal Medicine*. 2005;257(2):167-75.130 .
161. Foster DW - Malonyl-CoA: the regulator of fatty acid synthesis and oxidation - *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(6):1958-59.
162. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K and Kazuyuki Tobe - Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome - *Journal of Clinical Investigation* . 2006;116(7):1784-92.
163. Lochhead PA, Salt IP, Walker KS, Hardie DG and Sutherland C - 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase. *Diabetes*. 2000;49(6):896-903.
164. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE and Rossetti L - Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30 - *Journal of Clinical Investigation*. 2001;108(12):1875-81.

165. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M and Scherer PE - The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action - *Nature Medicine* 2001;7(8):947-53.
166. Treebak JT, Glund S, Deshmukh A, Klein DK, Long YC, Jensen TE, Jørgensen SB, Viollet B, Andersson L, Neumann D, Wallimann T, Richter EA, Chibalin AV, Zierath JR and Wojtaszewski JF - AMPK-mediated AS160 phosphorylation in skeletal muscle is dependent on AMPK catalytic and regulatory subunits - *Diabetes*. 2006;55(7):2051-8.
167. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T and Matsuzawa Y - Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 - *Nature Medicine*. 2002;8(7):731-7.
168. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T and Matsuzawa Y - Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity - *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1999;257(1):79-83.
169. Li S, Shin HJ, Ding EL and van Dam RM - Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis - *Journal of the American Medical Association*. 2009;302(2):179-88.
170. Friedman JM and Halaas JL - Leptin and the regulation of body weight in mammals - *Nature*. 1998;395(6704):763-70.
171. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ and Baskin DG - Central nervous system control of food intake - *Nature*. 2000;404(6778):661-71.
172. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Müller C, Carling D and Kahn BB - Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase - *Nature*. 2002;415(6869):339-43.
173. Cohen P, Miyazaki M, Soccia ND, Hagge-Greenberg A, Liedtke W, Soukas AA, Sharma R, Hudgins LC, Ntambi JM and Friedman JM - Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss - *Science*. 2002;297(5579):240-3.
174. Dunn SL, Björnholm M, Bates SH, Chen Z, Seifert M et Myers MG Jr - Feedback inhibition of leptin receptor/Jak2 signaling via Tyr1138 of the leptin receptor and suppressor of cytokine signaling 3 - *Molecular Endocrinology*. 2005;19(4):925-38. 343 .

- 175.Zabolotny JM, Bence-Hanulec KK, Stricker-Krongrad A, Haj F, Wang Y, Minokoshi Y, Kim YB, Elmquist JK, Tartaglia LA, Kahn BB and Neel BG - PTP1B regulates leptin signal transduction in vivo - *Developmental Cell*. 2002;2(4):489-95.
- 176.Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S et al - Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects - *Nature Medicine*. 1995;1(11):1155-61.
- 177.Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J and Feingold KR - Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters - *Journal of Clinical Investigation*. 1996;97(9):2152-7.
- 178.La Cava A and Matarese G - The weight of leptin in immunity - *Nature Reviews Immunology*. 2004;4(5):371-9.
- 179.Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS and Lazar MA - The hormone resistin links obesity to diabetes - *Nature*. 2001;409(6818):307-12.
- 180.Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, Wang J, Rajala MW, Poci A, Scherer PE, Steppan CM, Ahima RS, Obici S, Rossetti L and Lazar MA - Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*. 2004;303(5661):1195-8.
- 181.Palanivel R and Sweeney G - Regulation of fatty acid uptake and metabolism in L6 skeletal muscle cells by resistin - *FEBS Letters*. 2005;579(22):5049-54.
- 182.Vázquez MJ, González CR, Varela L, Lage R, Tovar S, Sangiao-Alvarellos S, Williams LM, Vidal-Puig A, Nogueiras R, López M and Diéguez C - Central resistin regulates hypothalamic and peripheral lipid metabolism in a nutritional- dependent fashion - *Endocrinology*. 2008;149(9):4534-43.
- 183.Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ, Lindsay R and Howard BV - Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance - *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(1):64-8.
- 184.Heidemann C, Sun Q, van Dam RM, Meigs JB, Zhang C, Tworoger SS, Mantzoros CS and Hu FB - Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women - *Annals of Internal Medicine*. 2008;149(5):307-16.
- 185.Jamaluddin MS, Weakley MS, Yao Q and Chen C - Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease - *British Journal of Pharmacology*. 2012;165(3):622-32.

- 186.Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA and Rader DJ - Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans - *Circulation*. 2005;111(7):932-9.
- 187.Hsieh J, Hayashi AA and Webb J, Adeli K - Postprandial dyslipidemia in insulin resistance: mechanisms and role of intestinal insulin sensitivity - *Atherosclerosis Supplements*. 2008;9(2):7-13.
- 188.Vergès B - Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? - *Diabetologia*. 2015;58(5):886-99.
- 189.Caballero F, Fernández A, De Lacy AM, Fernández-Checa JC, Caballería J and García-Ruiz C - Enhanced free cholesterol, SREBP-2 and StAR expression in human NASH - *The Journal of Hepatology*. 2009;50(4):789-96.
- 190.Lally S, Tan CY, Owens D and Tomkin GH - Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: the role of Niemann-Pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein - *Diabetologia*. 2006;49(5):1008-16.
- 191.Olivieri O, Bassi A, Stranieri C, Trabetti E, Martinelli N, Pizzolo F, Girelli D, Friso S, Pignatti PF and Corrocher R - Apolipoprotein C-III, metabolic syndrome, and risk of coronary artery disease -*The Journal of Lipid Research*. 2003;44(12):2374-81.
- 192.De Fronzo RA - Pathogenesis of type 2 *diabetes mellitus* - *The Medical Clinics of North America*. 2004;88(4):787-835.
- 193.Del Prato S, Marchetti P and Bonadonna RC - Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes - *Diabetes*, 2002;51(Suppl 1):109-16.
- 194.Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadóttir A, Styrkarsdóttir U, Magnusson KP, Walters GB, Palsdóttir E, Jonsdóttir T, Gudmundsdóttir T, Gylfason A, Saemundsdóttir J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Gudnason V, Sigurdsson G, Thorsteinsdóttir U, Gulcher JR, Kong A and Stefansson K - Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes - *Nature Genetics*. 2006;38(3):320-3.
- 195.Prentki M, Joly E, El-Assaad W and Roduit R - Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in beta-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes - *Diabetes*. 2002;51(3):405-13.
- 196.Westermark P, Andersson A and Westermark GT - Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and *diabetes mellitus* - *Physiological Reviews*. 2011;91(3):795-826.
- 197.Robertson RP - Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes - *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(41):42351-4.

198. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2 - Consultation en janvier 2019.
199. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R and Matthews DR - Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) - *Diabetologia*. 2012;55(6):1577-96.
200. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V and Uusitupa M - Finnish Diabetes Prevention Study Group - Prevention of type 2 *diabetes mellitus* by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance - *The New England Journal of Medicine*. 2001;344(18):1343-50.
201. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC and Holman RR - Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study - *British Medical Journal*. 2000;321(7258):405-12.
202. UKPDS Group - UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients - *Metabolism*. 1990;39(9):905-12.
203. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP and Colette C - Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes - *Journal of the American Medical Association*. 2006;295(14):1681-7.
204. [www.lanutrition.fr / tableau des index glycémiques IG](http://www.lanutrition.fr/tableau-des-index-glycémiques-IG) - Mise à jour le 15/03/18 - Consultation en décembre 2018.
205. Atkinson FS, Foster-Powell K and Brand-Miller JC - International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008 - *Diabetes Care*. 2008; 31(12):2281-83.
206. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM and Brinkley LJ - Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 *diabetes mellitus* - *The New England Journal of Medicine*. 2000;342(19):1392-8.
207. [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/34100/fibres-alimentaires-\(g-100g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/34100/fibres-alimentaires-(g-100g)) - Consultation en janvier 2019.
208. <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides> - Consultation en janvier 2019.
209. <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/les-nutriments/lipides/les-lipides> - Consultation en janvier 2019.

210. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf - HAS - Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 - Consultation en janvier 2019.
211. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete/medicaments-type-2> - Consultation en janvier 2019.
212. https://www.federationdesdiabetiques.org/sites/default/files/field/documents/afd_guide_medicaments_v2018_vdef.pdf - Consultation janvier 2019.
213. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K and Schoelles K - Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis - Journal of the American Medical Association. 2004;292(14):1724-37.
214. Keller AC, Ma J, Kavalier A, He K, Brillantes ANB and Kennelly EJ - Saponins from the traditional medicinal plant *Momordica charantia* stimulate insulin secretion *in vitro* - Phytomedicine. 2011;19(1):32-37.
215. Sathishsekar D and Subramanian S - Beneficial effects of *Momordica charantia* seeds in the treatment of STZ-induced diabetes in experimental rats - Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2005;28(6):978-83.
216. Ahmed I, Adeghate E, Cummings E, Sharma AK and Singh J - Beneficial effects and mechanism of action of *Momordica charantia* juice in the treatment of streptozotocin-induced *diabetes mellitus* in rat - Molecular and Cellular Biochemistry. 2004;261(1):63-70.
217. Singh N, Gupta M, Sirohi P and Varsha - Effects of alcoholic extract of *Momordica charantia* (Linn.) whole fruit powder on the pancreatic islets of alloxan diabetic albino rats - Journal of Environmental Biology. 2008;29(1):101-6.
218. Fernandes N, Lagishetty C, Panda V and Naik SR - An experimental evaluation of the antidiabetic and antilipidemic properties of a standardized *Momordica charantia* fruit extract - BMC Complementary and Alternative Medicine. 2007;7:29.
219. Singh N and Gupta M - Regeneration of beta cells in islets of langerhans of pancreas of alloxan diabetic rats by acetone extract of *Momordica charantia* (Linn.) (bitter gourd) fruits - Indian Journal of Experimental Biology. 2007;45(12):1055-62.
220. Yibchok-anun S, Adisakwattana S, Yao CY, Sangvanich P, Roengsumran S and Hsu WH - Slow acting protein extract from fruit pulp of *Momordica charantia* with insulin secretagogue and insulinomimetic activities - Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2006;29(6):1126-31.
221. Ahmed I, Adeghate E, Sharma AK, Pallot DJ and Singh J - Effects of *Momordica charantia* fruit juice on islet morphology in the pancreas of the streptozotocin-diabetic rat - Diabetes Research and Clinical Practice. 1998;40(3):145-51.

- 222.Hafizur RM, Kabir N and Chishti S - Modulation of pancreatic β -cells in neonatally streptozotocin-induced type 2 diabetic rats by the ethanolic extract of *Momordica charantia* fruit pulp - Natural Product Research. 2011;25(4):353-67.
- 223.Bhat GA, Khan HA, Alhomida AS, Sharma P, Singh R and Paray BA - GLP-I secretion in healthy and diabetic Wistar rats in response to aqueous extract of *Momordica charantia* - BMC Complementary and Alternative Medicine. 2018;18:182.
- 224.Drewnowski A and Gomez-Carneros C - Bitter taste, phytonutrients, and the consumer: a review - American Journal of Clinical Nutrition. 2000;72(6):1424-35.
- 225.Fachinan R, Fagninou A, Pandoua Nekoua M, Amoussa AM, Adjagba M, Lagnika L, Lalèyè A, Moutairou K and Yessoufou A- Evidence of immunosuppressive and Th2 immune polarizing effects of antidiabetic *Momordica charantia* fruit juice - BioMed Research International 2017;2017:9478048:13.
- 226.Fachinan R, Yessoufou A, Pandoua Nekoua M and Moutairou K - Effectiveness of antihyperglycemic effect of *Momordica charantia*: implication of T-cell cytokines - Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2017;2017(3707046):8.
- 227.Sathishsekar D and Subramanian S - Antioxidant properties of *Momordica charantia* (bitter melon) seeds on streptozotocin induced diabetic rats - Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. 2005;14(2):153-8.
- 228.Tripathi UN and Chandra D - Anti-hyperglycemic and anti-oxidative effect of aqueous extract of *Momordica charantia* pulp and *Trigonella foenum graecum* seed in alloxan-induced diabetic rats - Indian Journal of Biochemistry and Biophysics. 2010;47(4):227-33.
- 229.Saha SS and Ghosh M- Antioxidant and anti-inflammatory effect of conjugated linolenic acid isomers against streptozotocin-induced diabetes - British Journal of Nutrition. 2012;108(6):974-83.
- 230.Malik ZA, Singh M and Sharma PL - Neuroprotective effect of *Momordica charantia* in global cerebral ischemia and reperfusion induced neuronal damage in diabetic mice - Journal of Ethnopharmacology. 2011;133(2):729-34.
- 231.Saad DY, Soliman MM, Baiomy AA, Yassin MG and El-Sawy HB - Effects of karela (bitter melon; *Momordica charantia*) on genes of lipids and carbohydrates metabolism in experimental hypercholesterolemia: biochemical, molecular and histopathological study - Complementary and Alternative Medicine, 2017;17:319.
- 232.Qiang Ma - Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity - The Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2013;53:401-26.

233. Raish M - *Momordica charantia* polysaccharides ameliorate oxidative stress, hyperlipidemia, inflammation, and apoptosis during myocardial infarction by inhibiting the NF- κ B signaling pathway - International Journal of Biological Macromolecules. 2017;97:544-51.
234. Zhang DD - Mechanistic studies of the Nrf2-Keap1 signaling pathway - Journal Drug Metabolism Reviews. 2006;38(4):769-89.
235. Raish M, Ahmad A, Jan BL, Alkharfy KM, Ansari MA, Mohsin K, al Jenobi F and Al-Mohizea A - *Momordica charantia* polysaccharides mitigate the progression of STZ induced diabetic nephropathy in rats - International Journal of Biological Macromolecules. 2016;91:394-99.
236. Agarwal A and Nick HS - Renal response to tissue injury: Lessons from heme oxygenase-1 gene ablation and expression - Journal of the American Society of Nephrology. 2000;11(5):965-73.
237. Yue J, Xu J, Cao J, Zhang X and Zhao Y - Cucurbitane triterpenoids from *Momordica charantia* L. and their inhibitory activity against α -glucosidase, α -amylase and protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) - The Journal of Functional Foods. 2017;37:624-31.
238. Roffey BW, Atwal AS, Johns T and Kubow S - Water extracts from *Momordica charantia* increase glucose uptake and adiponectin secretion in 3T3-L1 adipose cells - Journal of Ethnopharmacology. 2007;112(1):77-84.
239. Mahomoodally MF, Gurib-Fakim A and Subratty AH - Effect of exogenous ATP on *Momordica charantia* Linn. (Cucurbitaceae) induced inhibition of D-glucose, L-tyrosine and fluid transport across rat everted intestinal sacs *in vitro* - Journal of Ethnopharmacology. 2007;110(2):257-63.
240. Uebanso T, Arai H, Taketani Y, Fukaya M, Yamamoto H, Mizuno A, Uryu K, Hada T and Takeda E - Extracts of *Momordica charantia* suppress postprandial hyperglycemia in rats - Journal of Nutritional Science and Vitaminology. 2007;53(6):482-8.
241. Chaturvedi P - Antidiabetic potentials of *Momordica charantia*: multiple mechanisms behind the effects - Journal of Medicinal Food. 2012;15(2):101-7.
242. Oishi Y, Sakamoto T, Udagawa H, Taniguchi H, Kobayashi-Hattori K, Ozawa Y and Takita T - Inhibition of increases in blood glucose and serum neutral fat by *Momordica charantia* saponin fraction - Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2007;71(3):735-40.
243. Kumar Shetty A, Suresh Kumar G and Veerayya Salimath P - Bitter gourd (*Momordica charantia*) modulates activities of intestinal and renal disaccharidases in

streptozotocin-induced diabetic rats - *Molecular Nutrition and Food Research*. 2005;49(8):791-6.

244. Mahomoodally MF, Subratty AH, Gurib-Fakim A, Choudhary MI and Nahar Khan S - Traditional medicinal herbs and food plants have the potential to inhibit key carbohydrate hydrolyzing enzymes *in vitro* and reduce postprandial blood glucose peaks *in vivo* - *Scientific World Journal*. 2012;2012:285284.
245. Matsuura H, Asakawa C, Kurimoto M and Mizutani J - Alpha-glucosidase inhibitor from the seeds of balsam pear (*Momordica charantia*) and the fruit bodies of *Grifola frondosa* - *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2002;66(7):1576-8.
246. Kumar R, Balaji S, Uma TS and Sehgal PK - Fruit extracts of *Momordica charantia* potentiate glucose uptake and up-regulate Glut-4, PPAR gamma and PI3K - *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;126(3):533-7.
247. Cummings E, Hundal HS, Wackerhage H, Hope M, Belle M, Adeghate E and Singh J - *Momordica charantia* fruit juice stimulates glucose and amino acid uptakes in L6 myotubes - *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2004;261(1-2):99-104.
248. Sridhar MG, Vinayagamoorthi R, Arul Suyambunathan V, Bobby Z and Selvaraj N - Bitter gourd (*Momordica charantia*) improves insulin sensitivity by increasing skeletal muscle insulin-stimulated IRS-1 tyrosine phosphorylation in high-fat-fed rats - *British Journal of Nutrition*. 2008;99(4):806-12.
249. Zhong Q, Wang, Xian H, Zhang, Yongmei Yu, Alexander. Poulev, David Ribnicky and William T. Cefalu - Bioactives from bitter melon enhance insulin signaling and modulate acyl carnitine content in skeletal muscle in high-fat diet fed mice - *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2011;22(11):1064-73.
250. Nerurkar PV, Lee YK, Motosue M, Adeli K and Nerurkar VR - *Momordica charantia* (bitter melon) reduces plasma apolipoprotein B-100 and increases hepatic insulin receptor substrate and phosphoinositide-3 kinase interactions - *British Journal of Nutrition*. 2008;100(4):751-9.
251. Miura T, Itoh C, Iwamoto N, Kato M, Kawai M, Park SR and Suzuki I - Hypoglycemic activity of the fruit of the *Momordica charantia* in type 2 diabetic mice - *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2001;47(5):340-4.
252. Han JH, Tuan NQ, Park MH, Quan KT, Oh J, Heo KS, Na M and Myung CS - Cucurbitane triterpenoids from the fruits of *Momordica charantia* improve insulin sensitivity and glucose homeostasis in streptozotocin-induced diabetic mice - *Molecular Nutrition Food Research* 2018;62(7).

253. Ma C, Yu H, Xiao Y and Wang H - *Momordica charantia* extracts ameliorate insulin resistance by regulating the expression of SOCS-3 and JNK in type 2 *diabetes mellitus* rats - *Pharmaceutical Biology*. 2017;55(1):2170-77.
254. Cheng HL, Kuo CY, Liao YW and Lin CC - EMCD, a hypoglycemic triterpene isolated from *Momordica charantia* wild variant, attenuates TNF- α -induced inflammation in FL83B cells in an AMP-activated protein kinase-independent manner - *European Journal of Pharmacology*. 2012;689(1-3):241-8.
255. Zeng K, He YN, Yang D, Cao JQ, Xia XC, Zhang SJ, Bi XL and Zhao YQ - New compounds from acid hydrolyzed products of the fruits of *Momordica charantia* L. and their inhibitory activity against protein tyrosine phosphatase 1B - *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;81:176-80.
256. Klomann SD, Mueller AS, Pallauf J and Krawinkel MB - Antidiabetic effects of bitter melon extracts in insulin-resistant db/db mice - *British Journal of Nutrition*. 2010;104(11):1613-20.
257. Ruderman NB, Carling D, Prentki M and Cacicedo JM - AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome - *J Clin Invest Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(7):2764-72.
258. Ginion A, Auquier J, Benton CR, Mouton C, Vanoverschelde JL, Hue L, Horman S, Beauloye C and Bertrand L - Inhibition of the mTOR/p70S6K pathway is not involved in the insulin-sensitizing effect of AMPK on cardiac glucose uptake - *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;301(2):469-77.
259. Cheng HL, Huang HK, Chang CI, Tsai CP and Chou CH - A cell-based screening identifies compounds from the stem of *Momordica charantia* that overcome insulin resistance and activate AMP-activated protein kinase - *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008;56(16):6835-43.
260. Iseli TJ, Turner N, Zeng XY, Cooney GJ, Kraegen EW, Yao S, Ye Y, James DE and Ye JM - Activation of AMPK by bitter melon triterpenoids involves CaMKK β - *PLoS One*. 2013;8(4):e62309.
261. Yung MM, Ross FA, Hardie DG, Leung TH, Zhan J, Ngan HY and Chan DW - Bitter melon (*Momordica charantia*) extract inhibits tumorigenicity and overcomes cisplatin-resistance in ovarian cancer cells through targeting AMPK signaling cascade - *Integrative Cancer Therapies*. 2016;15(3):376-89.
262. McCarty MF - Does bitter melon contain an activator of AMP-activated kinase? - *Medical Hypotheses*. 2004;63(2):340-3.

263. Poovitha S and Parani M - Protein extract from the fruit pulp of *Momordica charantia* potentiate glucose uptake by up-regulating GLUT4 and AMPK - Journal of Functional Foods. 2017;37:507-12.
264. Chuang CY, Hsu C, Chao CY, Wein YS, Kuo YH and Huang CJ - Fractionation and identification of 9c, 11t, 13t-conjugated linolenic acid as an activator of PPAR α in bitter gourd (*Momordica charantia* L.) - Journal of Biomedical Science. 2006;13:763-72.
265. Berger J and Moller DE - The mechanisms of action of PPARs - The Annual Review of Medicine. 2002;53:409-35.
266. Chen GC, Su HM, Lin YS, Tsou PY, Chyuan JH and Chao PM - A conjugated fatty acid present at high levels in bitter melon seed favorably affects lipid metabolism in hepatocytes by increasing NAD⁺/NADH ratio and activating PPAR α , AMPK and SIRT1 signaling pathway - The Journal of Nutritional Biochemistry. 2016;33:28-35.
267. Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, Lagouge M, Noriega L, Milne JC, Elliott PJ, Puigserver P and Auwerx J - AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity - Nature. 2009;458(7241):1056-60.
268. Sugden MC, Caton PW and Holness MJ - PPAR control: it's SIRTainly as easy as PGC - The Journal of Endocrinology. 2010;204(2):93-104.
269. Chang YY, Su HM, Chen SH, Hsieh WT, Chyuan JH and Chao PM - Roles of peroxisome proliferator-activated receptor α in bitter melon seed oil-corrected lipid disorders and conversion of α -eleostearic acid into rumenic acid in C57BL/6J mice - Nutrients. 2016;8(12):805.
270. Chao CY and Huang CJ - Bitter gourd (*Momordica charantia*) extract activates peroxisome proliferator-activated receptors and upregulates the expression of the acyl CoA oxidase gene in H4IIEC3 hepatoma cells - Journal of Biomedical Science. 2003;10(6 Pt 2):782-91.
271. Weng JR, Bai LY and Lin WY - Identification of a triterpenoid as a novel PPAR γ activator derived from formosan plants - Phytotherapy Research. 2017;31(11):1722-30.
272. Shih CC, Lin CH, Lin WL and Wu JB - *Momordica charantia* extract on insulin resistance and the skeletal muscle GLUT4 protein in fructose-fed rats - Journal of Ethnopharmacology. 2009;123(1):82-90.
273. Shih CC, Lin CH and Lin WL - Effects of *Momordica charantia* on insulin resistance and visceral obesity in mice on high-fat diet - Diabetes Research and Clinical Practice. 2008;81(2):134-43.

274. Gadang V, Gilbert W, Hettiarachchy N, Horax R, Katwa L and Devareddy L - Dietary bitter melon seed increases peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene expression in adipose tissue, down-regulates the nuclear factor- κ B expression, and alleviates the symptoms associated with metabolic syndrome - *Journal of Medicinal Food*. 2011;14:86-93.
275. Chandru S, Vishwanath P, Devegowda D, Ramasamudra SN, Prashant A and Hathur B - Evaluation of protein kinase C β and PPAR γ activity in diabetic rats supplemented with *Momordica charantia* - *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2016;10(4): 01-04.
276. Chan LL, Chen Q, Go AG, Lam EK and Li ET - Reduced adiposity in bitter melon (*Momordica charantia*)-fed rats is associated with increased lipid oxidative enzyme activities and uncoupling protein expression - *Journal of Nutrition*. 2005;135(11): 2517-23.
277. Chao CY, Yin MC and Huang CJ- Wild bitter gourd extract up-regulates mRNA expression of PPAR α , PPAR γ and their target genes in C57BL/6J mice - *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;135(1):156-61.
278. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR and Flier JS - A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome - *Science*. 2001;294(5549):2166-70.
279. Morton NM, Paterson JM, Masuzaki H, Holmes MC, Staels B, Fievet C, Walker BR, Flier JS, Mullins JJ and Seckl JR - Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice- *Diabetes*. 2004;53(4):931-8.
280. Blum A, Loerz C, Martin HJ, Staab-Weijnitz CA and Maser E - *Momordica charantia* extract, a herbal remedy for type 2 diabetes, contains a specific 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor -*The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2012;128(1-2):51-5.
281. Huang HL, Hong YW, Wong YH, Chen YN, Chyuan JH, Huang CJ and Chao PM - Bitter melon (*Momordica charantia* L.) inhibits adipocyte hypertrophy and down regulates lipogenic gene expression in adipose tissue of diet-induced obese rats - *British Journal of Nutrition*. 2008;99(2):230-9.
282. Matsui S, Yamane T, Takita T, Oishi Y and Kobayashi-Hattori K - The hypocholesterolemic activity of *Momordica charantia* fruit is mediated by the altered cholesterol- and bile acid-regulating gene expression in rat liver - *Nutrition Research*. 2013;33(7):580-5.

283. Ahmed I, Lakhani MS, Gillett M, John A and Raza H - Hypotriglyceridemic and hypocholesterolemic effects of anti-diabetic *Momordica charantia* (karela) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats - *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2001;51(3):155-61.
284. Chaturvedi P, George S, Milinganyo M and Tripathi YB - Effect of *Momordica charantia* on lipid profile and oral glucose tolerance in diabetic rats - *Phytotherapy Research*. 2004;18(11):954-6.
285. Chen Q and Li ET - Reduced adiposity in bitter melon (*Momordica charantia*) fed rats is associated with lower tissue triglyceride and higher plasma catecholamines - *British Journal of Nutrition*. 2005;93(5):747-54.
286. Chaturvedi P and George S - *Momordica charantia* maintains normal glucose levels and lipid profiles and prevents oxidative stress in diabetic rats subjected to chronic sucrose load - *Journal of Medicinal Food* 2010;13(3):520-7.
287. Gadang V, Gilbert W, Hettiarachchy N, Horax R, Katwa L et Devareddy L - Dietary bitter melon seed increases peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene expression in adipose tissue, down-regulates the nuclear factor- κ B expression, and alleviates the symptoms associated with metabolic syndrome - *Journal of Medicinal Food*. 2011;14(1-2):86-93.
288. Bao B, Chen YG, Zhang L, Na Xu YL, Wang X, Liu J and Qu W - *Momordica charantia* (Bitter Melon) reduces obesity-associated macrophage and mast cell infiltration as well as inflammatory cytokine expression in adipose tissues - *PLoS One*. 2013;8(12):e84075.
289. Shibib BA, Khan LA and Rahman R - Hypoglycaemic activity of *Coccinia indica* and *Momordica charantia* in diabetic rats: depression of the hepatic gluconeogenic enzymes glucose-6-phosphatase and fructose-1,6-bisphosphatase and elevation of both liver and red-cell shunt enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase - *The Biochemical Journal*. 1993;292(Pt 1):267-70.
290. Lii CK, Chen HW, Yun WT and Liu KL - Suppressive effects of wild bitter gourd (*Momordica charantia* Linn. var. abbreviate ser.) fruit extracts on inflammatory responses in RAW264.7 macrophages - *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;122(2):227-33.
291. Kim HK and Kim K - Bitter melon (*Momordica charantia*) extract suppresses cytokine induced activation of MAPK and NF- κ B in pancreatic β -Cells - *Food Science and Biotechnology* - 2011;20(2):531-35.

292. Bai J, Zhu Y and Dong Y - Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats - Journal of Ethnopharmacology. 2016;194:717-26.
293. Yang SJ, Choi JM, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, Park SW and Park CY - Preventive effects of bitter melon (*Momordica charantia*) against insulin resistance and diabetes are associated with the inhibition of NF- κ B and JNK pathways in high-fat-fed OLETF rats - The Journal of Nutritional Biochemistry. 2015;26(3):234-40.
294. Ma C, Yu H, Xiao Y and Wang H - *Momordica charantia* extracts ameliorate insulin resistance by regulating the expression of SOCS-3 and JNK in type 2 diabetes mellitus rats - Pharmaceutical Biology. 2017;55(1):2170-77.
295. Sung HC, Liu CW, Hsiao CY, Lin SR, Yu IS, Lin SW, Chiang MH, Liang CJ, Pu CM, Chen YC, Lin MS and Chen YL - The effects of wild bitter melon fruit extracts on ICAM-1 expression in pulmonary epithelial cells of C57BL/6J mice and microRNA-221/222 knockout mice: Involvement of the miR-221/-222/PI3K/AKT/NF- κ B pathway - Phytomedicine. 2018;42:90-99.
296. Ali MM, Borai IH, Ghanem HM, Abdel-Halim AH and Mousa FM - The prophylactic and therapeutic effects of *Momordica charantia* methanol extract through controlling different hallmarks of the hepatocarcinogenesis - Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018;98:491-98.
297. WH Wu, BY Lin, YH Kuo and CJ Huang - Triglycerides constituted of short and medium chain fatty acids and dicarboxylic acids in *Momordica charantia*, as well as capric acid, inhibit PGE₂ production in RAW264.7. macrophages - Food Chemistry. 2009;117:306-11.
298. Manabe M, Takenaka R, Nakasa T and Okinaka O - Induction of anti-inflammatory responses by dietary *Momordica charantia* L. (bitter melon) - Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2003;67(12):2512-7.
299. Shodehinde SA, Adefegha SA, Oboh G, Oyeleye SI, Olasehinde TA, Nwanna EE, Adedayo BC and Boligon AA - Phenolic composition and evaluation of methanol and aqueous extracts of bitter melon (*Momordica charantia* L) leaves on angiotensin-I-converting enzyme and some pro-oxidant-induced lipid peroxidation *in vitro* - Sage Journals/Journal of Evidence-Based Integrative Medicine. 2016;21(4):67-76.
300. Ceriello A - Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension - Diabetes Care. 2008;31(2):181-84.
301. Oboh G and Rocha JBT - Antioxidant in foods: a new challenge for food processors. Leading Edge Antioxidants Research - Nova Science Publishers. 2007:35-64.

302. Guerrero L, Castillo J and Quiñones M - Inhibition of angiotensin-converting enzyme activity by flavonoids: structure-activity relationship studies - PLoS One. 2012;7(11):e49493.
303. Singh J, Cumming E, Manoharan G, Kalasz H and Adeghate E - Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of *Momordica charantia*: active constituents and modes of actions - The Open Medicinal Chemistry Journal. 2011;5(Suppl 2):70-7.
304. Sharma AK, Duguid IGM, Blanchard DS and Thomas PK - The effect of insulin treatment on myelinated nerve fibre maturation and integrity and on body growth in streptozotocin-diabetic rats - The Journal of the Neurological Sciences. 1985;67:285-97.
305. Ahmed I, Sharma AK, Ponery AS, Bener A and Singh J - The influence of *Momordica charantia* on ultrastructural abnormalities of myelinated fibres in experimental diabetes - The International Journal of Diabetes. 1999;7:110-21.
306. Cortez-Navarrete M, Martínez-Abundis E, Pérez-Rubio KG, González-Ortiz M and Méndez-Del Villar M - *Momordica charantia* administration improves insulin secretion in type 2 diabetes mellitus - Journal of Medicinal Food. 2018;21(7):672-77.
307. Lim ST, Jimeno AC, Razon-Gonzales EB and Velasquez MEN - The MOCHA DM study: The effect of *Momordica Charantia* tablets on glucose and insulin levels during the postprandial state among patients with type 2 diabetes mellitus - Philippine Journal of Internal Medicine. 2010;48(Number 2):19-25.
308. Baldwa VS, CM Bhandari, Pangaria A and Goyal RK - Clinical trial in patients with *diabetes mellitus* of an insulin-like compound obtained from plant source - Upsala Journal of Medical Sciences. 1977;82:39-41.
309. Khanna P, Jain SC, Panagariya A and Dixit VP - Hypoglycemic activity of polypeptide-p from a plant source - Journal of Natural Products. 1981;44(6):648-55.
310. Efird JT, Choi YM, Davies SW, Mehra S, Anderson EJ and Katunga LA - Potential for improved glycemic control with dietary *Momordica charantia* in patients with insulin resistance and pre-diabetes - International Journal of Environmental Research and Public Health. 2014;11(2):2328-45.
311. Baldwa VS, Bhandari CM, Pangaria A and Goyal RK - Clinical trial in patients with *diabetes mellitus* of an insulin-like compound obtained from plant source - Upsala journal of medical sciences. 1977;82(1):39-41.
312. Kumari S, Dash I et Behera KK - Therapeutic effect of *Momordica charantia* on blood glucose, lipid profile and oxidative stress in type 2 *diabetes mellitus* patients: A randomised controlled trial - Journal of Clinical and Diagnostic Research JCDR. 2018;12(9):21-25.

313. Ahmad N, Hassan MR, Halder H and Bennoor KS - Effect of *Momordica charantia* (Karolla) extracts on fasting and postprandial serum glucose levels in NIDDM patients - Bangladesh Medical Research Council Bulletin. 1999;25(1):11-3.
314. Trakoon-osot W, Sotanaphun U, Phanachet P, Porasuphatana S, Udomsubpayakul U and Komindr S - Pilot study: Hypoglycemic and antiglycation activities of bitter melon (*Momordica charantia* L.) in type 2 diabetic patients - Journal of pharmacy research. 2013;6:859-64.
315. Fuangchana A, Sonthisombata P, Seubnukarn T, Chanouan R, Chotchaisuwat P, Sirigulsatien V, Ingkaninan K, Plianbangchang P and Haines ST - Hypoglycemic effect of bitter melon compared with metformin in newly diagnosed type 2 diabetes patients - Journal of Ethnopharmacology. 2011;134(2):422-28.
316. John AJ, Cherian R, Subhash HS and Cherian AM - Evaluation of the efficacy of bitter gourd (*Momordica charantia*) as an oral hypoglycemic agent - a randomized controlled clinical trial - Indian Journal of Physiology and Pharmacology. 2003;47(3):363-5.
317. Rahman IU, Khan RU, Rahman KU and Bashir M - Lower hypoglycemic but higher antiatherogenic effects of bitter melon than glibenclamide in type 2 diabetic patients - Nutrition Journal. 2015;14:13.
318. Suthar AC, Deshmukh A, Babu V, Mohan VS, Chavan MV, Kumar D, Chauhan V, Sharma S and Sharma M - Efficacy and safety of glycebal (PDM011011) capsules as adjuvant therapy in subjects with type 2 *diabetes mellitus* : an open label, randomized, active controlled, phase II trial - Clinical Diabetology 2016;5(3):88-94.
319. Suthar AC, Pai VG, Kadam Y, Tongaonkar A, Kale S, Deshpande AB, Kolke S, Tanna S, Deshpande SV, Chawla P, Biswas D and Sharma S - Efficacy and safety of PDM011011 capsules as compared to metformin in subjects with type-2 *diabetes mellitus* : an open-label, randomized, active-controlled, multicentric, phase III study - Journal of Diabetes Mellitus. 2016;6(1)38-48.
320. Tongia A, Tongia SK and Dave M - Phytochemical determination and extraction of *Momordica charantia* fruit and its hypoglycemic potentiation of oral hypoglycemic drugs in diabetes mellitus (NIDDM) - Indian Journal of Physiology and Pharmacology. 2004;48(2):241-4.
321. Azam M, Saerang CO, Rahayu SR, Indrawati F, Budiono I, Fibriana AI, Azinar M, Sa'dyah NAC, Cahyono EB and Lesmana R - A doubled-blind, crossover-RCT in T2DM for evaluating hypoglycemic effect of *P. indicus*, *M. charantia*, *P. vulgaris* and *A. paniculata* in central java - Journal of Naturel Remedies. 2016;16(3).

- 322.Zanker KS, Mang B, Wolters M and Hahn A - Personalized diabetes and cancer medicine: a rationale for anti-diabetic nutrition (bitter melon) in a supportive setting - *Current Cancer Therapy Reviews*. 2012;8(1):66-77.
- 323.Soo May L, Sanip Z, Ahmed Shokri A, Abdul Kadir A and Md Lazin MR - The effects of *Momordica charantia* (bitter melon) supplementation in patients with primary knee osteoarthritis: A single-blinded, randomized controlled trial - *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2018;32:181-86.
- 324.Phimarn W, Sungthong B, Saramunee K and Caichompoo W - Efficacy of *Momordica charantia* L. on blood glucose, blood lipid, and body weight: A meta-analysis of randomized controlled trials - *Pharmacognosy Magazine*. 2018;14(56): 351-58.
- 325.Peter EL, Kasali FM, Deyno S, Mtewa A, Nagendrappa PB, Tolo CU, Ogwang PE and Sesaaazi D - *Momordica charantia* L. lowers elevated glycaemia in type 2 *diabetes mellitus* patients: Systematic review and meta-analysis - *Journal of Ethnopharmacology*. 2018;231:311-24.
- 326.Krawinkel MB, Ludwig C, Swai ME, Yang RY, Chun KP and Habicht SD - Bitter gourd reduces elevated fasting plasma glucose levels in an intervention study among prediabetics in Tanzania - *Journal of Ethnopharmacology*. 2018;216:1-7.
- 327.Anas M, Mohsin M, Siddiqui M and Mannan A - Therapeutic evaluation of a polyherbal formulation in type 2 *diabetes mellitus* - *Indian Journal of Traditional Knowledge*. 2011;10(4):711-15.
- 328.Chung-Huang Tsai, Emily Chin-Fun Chen, Hsin-Sheng Tsay and Ching-jang Huang - Wild bitter gourd improves metabolic syndrome: A preliminary dietary supplementation trial - *Nutrition Journal*. 2012;11:4.
- 329.Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ and McQuay HJ - Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? - *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1-12.
- 330.Efird JT, Choi YM, Davies SW, Mehra S, Anderson EJ and Katunga LA - The effect of *Momordica Charantia* capsule preparation on glycemic control in type 2 *diabetes mellitus* needs further studies - *Journal of Clinical Epidemiology*. 2007;60(6):554-9.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*